

ÜBER DIE REDUKTIONSMÖGLICHKEIT DER INSULINDOSIS
DURCH ORALE ANTIDIABETISCHE
MONO- UND KOMBINATIONSTHERAPIE
MIT GLIBENCLAMID UND BIGUANIDEN
BEI DIABETIKERN DES ERWACHSENEN- UND ALTERSTYPUS

Otto Wendt

1973

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

ÜBER DIE REDUKTIONSMÖGLICHKEIT DER INSULINDOSIS
DURCH ORALE ANTIDIABETISCHE
MONO- UND KOMBINATIONSTHERAPIE
MIT GLIBENCLAMID UND BIGUANIDEN
BEI DIABETIKERN DES ERWACHSENEN- UND ALTERSTYPUS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Otto Wendt

Mainz 1973

Referent: Professor Dr.med. B. Knick
Korreferent: Professor Dr.med. P. Schölmerich
Fachbereichs-Dekan: Professor Dr.med. F. Fischer
Tag der mündl. Prüfung: 24.10.1973



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I · RUF 06132 / 57 11

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
1. Die Verbreitung und Geschichte des Diabetes mellitus	1
2. Zur Pathogenese des Diabetes mellitus	2
3. Diabeteseinteilung	3
4. Bedeutung des Insulins im intermediären Stoffwechsels	6
a) Entdeckung des Insulins	6
b) Wirkungsweise des Insulins	7
c) Auswirkung des Insulinmangels auf die intermediäre Stoffwechselsituation	8
5. Störung von Insulinsekretion und Produktion beim Altersdiabetes	9
6. Sulfonylharnstoffe	10
a) Wirkungsweise	11
b) Indikation	13
7. Biguanide	15
a) Wirkungsweise	15
b) Indikation	18
8. Die Schulung des Diabetikers und die Diät	19
a) Diätetik des Diabetes mellitus	20
1) Kalorienarme Kostform	20
2) Kohlenhydratarme Kostform	21
3) Kohlenhydratreiche Kostform	21
4) Fettarme Kostform	21
b) Spezielle diätetische Behandlung des Altersdiabetes	22
c) Diät bei insulinbedürftigem Altersdiabetes	23
d) Diät bei Diabetes im hohen Lebensalter	24
9. Fragestellung	25
II. Krankengut und Methode	26
1. Erhebungsbogen	26
2. Bewertung der Einstellungsqualität	26
3. Beurteilung des Körpergewichts	27

	Seite
4. Therapeutische Gruppierung des Krankengutes	27
5. Therapeutisches Vorgehen	28
III. Ergebnisse	29
1. Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter	30
2. Insulinausgangsdosis	31
3. Vorausgegangene Insulinbehandlungsdauer	33
4. Einstellungsqualität	34
5. Gewichtsreduktion, Einteilung der Patienten jeder Gruppe in Gewichtsklassen - Änderung des Gewichts während des Beobachtungszeitraums	35
6. Orale Mono- und Kombinationstherapie	38
IV. Diskussion	39
V. Zusammenfassung	41
VI. Literaturverzeichnis	42

1. EINLEITUNG

1. DIE VERBREITUNG UND GESCHICHTE DES DIABETES MELLITUS

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus mit seiner klassischen Symptomatologie, der Polydipsie und Polyurie, war schon den Ärzten der Antike bekannt. Die Erkennung beschränkte sich jedoch auf die unbeeinflussbaren, deletären Fälle, wobei die Seltenheit in dem Nichterkennen begründet liegt. Die verbesserten diagnostischen Methoden haben auch die Früherkennung des Diabetes mellitus soweit ermöglicht, daß die allmähliche Ausweitung des alten Krankheitsbildes auch auf schwächere Manifestationen ausgedehnt wurde.

In den letzten 50 Jahren waren Angaben über die Diabeteshäufigkeit in einzelnen Ländern Europas auf Unterlagen angewiesen, die keine speziell spezifischen Aussagen über die Häufigkeit in diesen Ländern machten. So schwanken %-Angaben für Europa durchschnittlich zwischen 2,5 und 3 %. Ungeklärt war auch die Alters- und Geschlechtsverteilung der Krankheit; zunächst wurde fast durchweg eine Prävalenz für das männliche Geschlecht, nach der letzten Jahrhundertwende immer mehr für das weibliche Geschlecht angenommen. So schloß man z.B. aus einer zahlenmäßigen Anhäufung von Klinikaufnahmen bei Patienten im Pubertäts- und Klimakteriumsalter auf eine größere Erkrankungsneigung während dieser Lebensabschnitte. Diese "Pubertäts- und Klimakteriumsgipfel" wurden u.a. als Beweis für die Theorie der "Regulationskrankheit - Diabetes" angeführt (KATSCH 1940). Der grundsätzliche Unterschied zwischen Krankheitshäufigkeit und Behandlungsfrequenz wurde bei Untersuchungen über das Manifestationsalter und die Zusammensetzung der diabetischen Bevölkerung klarer erkennbar. Immerhin bildeten die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben das Ausgangsmaterial für eine Reihe von Ansichten und Theorien über die Zuckerkrankheit und ihre Pathogenese.

Heute rechnet man mit einer Morbidität der Gesamtbevölkerung von 1 - 2 %, im höheren Alter findet man eine Häufigkeit von 5 - 7 %, wobei auf einen erfaßten ein noch nicht bekannter Zuckerkranker kommen dürfte (GRÄFE 1954, CONSTAM 1957, REINWEIN, BARTELHEIMER 1966). Großangelegte Feldstudien wie die FRAMINGHAM-Studie (GARCIA et al. 1970) und die von der Bayerischen Landesärztekammer 1967 durchgeführte Untersuchung zur Früherkennung der Zuckerkrankheit (MEHNERT et al. 1969) an einem Kollektiv nicht ausgewählter Probanden ergaben ähnliche Prozentzahlen.

2. ZUR PATHOGENESE DES DIABETES MELLITUS

Die Kenntnisse über die Ursachen des Diabetes mellitus haben sich in vielen Einzelschritten mit der Entwicklung besserer Forschungsmethoden erweitert. Die experimentelle Erforschung der Pathogenese der Zuckerkrankheit wurde von MINKOWSKI (1893) durch die Veröffentlichung seiner "Untersuchung über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas" eingeleitet. Er schloß damals aus seinen Untersuchungen, daß das Pankreas in der Norm irgend eine Funktion bei dem Verbrauch des Blutzuckers habe, und daß der Ausfall dieser Funktion die Ursache des Diabetes mellitus sei. Später wurde unter dem Einfluß neuer Entdeckungen über die Rolle der Hypophyse, der Nebenniere und der Leber in der Regulation des Zuckerstoffwechsels die primäre Ursache der Krankheit außerhalb des Pankreas gesucht. FERNER (1952) stellte die Hypothese auf, daß die Hyperglykämie beim Diabetes mellitus die Folge einer Hyperplasie der A-Zellen sei. Darauf folgten Untersuchungen unter Verwendung besserer zytologischer Techniken, die jedoch auch nicht die ursächliche Frage der Pathogenese der Zuckerkrankheit eindeutig klärten (MACLEAN, OGILVIE 1955). So wird für den Diabetes mellitus mit einiger Wahrscheinlichkeit nach derzeitiger Kenntnis ätiologisch eine multifaktoriell-genetische Störung vorausgesetzt (SIMPSON 1964, JÖRGENSEN 1966). Für das Zusammenspiel genetischer und exogener Faktoren spricht die häufige Weitervererbung der Zuckerkrankheit an die Kinder zweier diabetesbelasteter Elternteile, das sicher zu erwartende Auftreten der Erkrankung bei belasteten eineiigen Zwillingen, sowie das gehäufte Vorkommen von Zuckerstoffwechselstörungen in diabetesbelasteten Familien (KNICK 1968a).

JÖRGENSEN (1970) äußert die Ansicht, die Annahme der juvenile Diabetes und der Altersdiabetes sowie die voneinander abweichenden Verlaufsformen wie schwerer, mittelschwerer und leichter, insulinbedürftiger und nicht insulinbedürftiger, familiärer und nicht familiärer Diabetes mellitus seien auf die gleichen Erbanlagen zurückzuführen, füge sich zwanglos den Vorstellungen multifaktorieller Bedingtheit des Diabetes mellitus ein. Dafür spricht auch das häufige Vorkommen verschiedener Schweregrade der Erkrankung innerhalb einer Sippe. Es ist allerdings zu vermuten, daß beim Altersdiabetes die Anzahl der wirksamen additiven Gene gegenüber dem Jugendlichen-Diabetes geringer ist, hingegen exogene Faktoren größeren Einfluß nehmen. Bei der Jugendform der Zuckerkrankheit ist die Produktion des Insulins in dem geschädigten Drüsenapparat der Bauchspeicheldrüse gestört. Bei der Altersform ist bevorzugt die Stoffwechselwirkung des eigenen Insulins beeinträchtigt, wobei der Blutinsulinspiegel nur wenig von der Norm abweicht. Dagegen

ist die Insulinausschüttung auf Glukosereiz bei Altersdiabetikern verzögert (PFEIFFER et al. 1961 a, RENOLD, STEINKE 1963). Diese als Sekretionsstarre bezeichnete Reaktion der B-Zellen (SIMPSON et al. 1968), die von CERASI und LUFT (1967 a) auch bei jugendlichen Diabetikern und selbst in der sogenannten prädiabetischen Phase der Krankheit beobachtet wurden, stellt nach Ansicht der Autoren die primäre Anomalie dar, die für das Auftreten der Krankheit verantwortlich zu machen ist. Die Ursache der Sekretionsstarre der B-Zellen ist noch nicht geklärt; CERASI und LUFT (1967 b) glauben jedoch, diese selbst stelle die kongenitale Störung dar.

Auch extreme seelische und körperliche Belastungen können die Auslösung einer in der Anlage vorhandenen, echten Zuckerkrankheit bedingen (KNICK 1968 a).

Beim Erwachsenen-Diabetes sind in erster Linie Ernährungseinflüsse als auslösende Ursachen zu nennen, zusätzlich gefördert durch mangelnde körperliche Aktivität. Übermäßige Nahrungszufuhr kann eine diabetische Anlage zur Manifestation bringen, was im Tierversuch nachgewiesen ist.

3. DIABETESEINTEILUNG

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgte bisher nach verschiedenen Gesichtspunkten.

Die häufigst gebrauchte Einteilung ist die nach Alter und Insulinbedürftigkeit (STÖTTER, SCHÜTTE 1939). Einer anderen Einteilung liegt die benötigte Insulinmenge zugrunde. In Frankreich macht man nach dem Erscheinungsbild des Patienten einen Unterschied in den "mageren Diabetes" (*diabète maigre*) und einen mit Fettsucht einhergehenden *diabète gras*. Das Grundprinzip zur Klassifikation des Diabetes nach pathogenetischen Gesichtspunkten gaben BORNSTEIN und LAWRENCE (1951), die auf Grund der Insulinbestimmung im Blut den Diabetes mellitus in zwei Typen einteilten, einen "alten, fetten" Typ mit nachweisbaren Insulinmengen und einen "mageren, jugendlichen" Typ mit nicht faßbaren Mengen an Insulin im Blut.

PFEIFFER und DITSCHUNEIT (1962) unterschieden ebenfalls den Jugendlichen- und Altersdiabetes.

Um in der ganzen Welt umfassende, vergleichende Untersuchungen über das Erscheinungsbild, den Verlauf, die Insulinempfindlichkeit sowie das Manifestationsalter aufstellen zu können, hat das Diabetes-Expertenkomitee der Weltgesundheitsordnung folgende Klassifikation vorgeschlagen (KNICK 1967):

Infantiler oder kindlicher Diabetes: Erkennung der Diabetesmanifestation zwischen 1. und 14. Lebensjahr. Bei diesen Fällen finden sich gewöhnlich schwere Initialsymptome. Die betroffenen Kinder werden außerordentlich schnell insulinabhängig.

Jugendlichen Diabetes: Erkennung der Diabetesmanifestation zwischen 15. und 24. Lebensjahr. Diese Fälle zeigen gewöhnlich eine akute Manifestation der Symptome. Bei den meisten Diabetikern diesen Typs steht zu erwarten, daß sie insulinabhängig werden. In tropischen Ländern kommen Fälle in dieser Altersgruppe vor, die dem Erwachsenen-Diabetes außerordentlich ähnlich sind.

Erwachsenen-Diabetes: Erkennung der Diabetesmanifestation zwischen dem 25. und 64. Lebensjahr. Ein im Wachstumsalter manifesterter, insulinabhängiger Diabetes kann bis zum Alter von 22 oder 23 Jahren vorkommen, doch gehen zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr derartige Fälle in das Bild des Erwachsenen-Diabetes, bei dem eine geringere Insulinabhängigkeit besteht, über. Derartige Fälle beginnen mit variablen Symptomen, sie können, müssen aber nicht insulinabhängig werden.

Alters-Diabetes: Erkennung der Diabetesmanifestation jenseits des 65. Lebensjahres. Diese Klasse umfaßt Personen, deren Diabetes sich nach Vollendung des 65. Lebensjahres entwickelt. Bei diesen Fällen sind häufig Symptome diabetischer Komplikationen zu finden, in manchen Fällen schon vor Erfassen der diabetischen Stoffwechselstörung (ELLENBERG 1962). Oft ist eine Diabeteseinstellung ohne Insulin möglich. Alle vorgenannten Klassifikationen beziehen sich auf das Alter bei der Diabeteserkennung und nicht auf das Alter der Patienten. Zusätzlich hat das Komitee die Klassifikation bestimmter anderer Diabetestypen anerkannt, die folgendermaßen definiert werden:

Juveniler Diabetestyp: Dieser Begriff soll sich auf Fälle beziehen, die in jeder Gruppe auftreten können, Insulin benötigen und zur Ketose neigen.

Labiler Diabetes: Dieser Begriff sollte so wenig wie möglich verwendet werden, vor allem im Zusammenhang mit dem juvenilen Diabetestyp, der Schwierigkeiten der stabilen Einstellung zwischen den Extremen der Hyperglykämie und Ketose einerseits und der hypoglykämischen Sensationen andererseits mit sich bringt. Genuine labile Diabetesfälle sind außerordentlich ungewöhnlich, verglichen mit anderen Diabetestypen; weiterhin spielt eine Rolle, daß der labile Zustand eines solchen Diabetes nicht notwendigerweise immer fortbesteht.

Insulinresistenter Diabetes: Dieser Begriff sollte Fällen mit einem Insulinbedarf von mehr als 200 I.E./die vorbehalten bleiben.

Schwangerschafts-Diabetes: Dieser Begriff bezieht sich auf Hyperglykämien diabetischen Ausmaßes im Verlaufe einer Schwangerschaft. Es handelt sich um die Störung, welche für die Embryopathia diabetica beim Fötus verantwortlich ist.

Pankreas-Diabetes: Dieser Gruppe sollten Fälle zugeordnet werden, bei denen die Kohlenhydrattoleranzstörung direkt auf eine Pankreasdestruktion bezogen werden kann (Pankreatektomie, kalzifizierende Pankreatitis, möglicherweise auch Hämochromatose und Häm siderose).

Endokriner Diabetes: Es handelt sich um Fälle mit gestörter Kohlenhydrattoleranz, die auf eine endokrine Grunderkrankung bezogen werden muß (Morbus Cushing - basophiles Hypophysenvorderlappenadenom; Cushing-Syndrom mit Nebennierenrindenüberfunktion; Akromegalie und möglicherweise auch Schilddrüsenerkrankungen).

Iatrogener Diabetes: Verschiedene Therapieformen können einen Diabetes auslösen (Kortikosteroide, bestimmte Diuretika). In Fällen, in denen eine solche Kausalbeziehung gesichert werden kann, ist die Einstufung als iatrogener Diabetes akzeptabel.

Die vorgenannten Klassifikationen bedürfen von Zeit zu Zeit weiterer Revision und Verbesserung nach dem Stand fortschreitender wissenschaftlicher Erkenntnisse. Für die wissenschaftliche Auswertung großen klinischen Materials, für die vergleichende Untersuchung geographisch-pathologischer Unterschiede und für die Programmierung langfristiger prospektiver therapeutischer Untersuchungen, wie sie in verschiedenen Ländern begonnen wurden, ist die allgemeine Verwendung der vorgenannten Terminologie von großem Nutzen. Sie gestattet bei der Beschreibung klinischen Forschungsmaterials sowie bei Bevölkerungsuntersuchungen die mitgeteilten Ergebnisse für eine generelle Auswertung zu vergleichen.

4. BEDEUTUNG DES INSULINS IM INTERMEDIÄREN STOFFWECHSEL

a) Entdeckung des Insulins

Von MERING und MINKOWSKI erkannten 1889 die Bedeutung des Pankreas für die Entstehung des Diabetes mellitus. HEDON (1892) konnte zeigen, daß die Bauchspeicheldrüse den Kohlenhydratstoffwechsel durch innere Sekretion reguliert. Er vermutete richtig, daß als endokriner Teil der Drüse, die seit 1869 bekannten Langerhansschen Inseln anzusehen sind. Erst 32 Jahre später gelang es BANTING und BEST (1922), das wirksame Hormon, eine Eiweißverbindung, einwandfrei zu isolieren. Entscheidende Bedeutung kam zunächst der Erkenntnis zu, daß das Inkret der Langerhansschen Inseln durch eiweißspaltende Fermente, die im exkretorischen Teil des Pankreas gebildet werden, zerstört wird. Aus diesem Grund waren die Extrakte, die bereits MINKOWSKI aus Bauchspeicheldrüsen von Hunden herstellte, wirkungslos.

Bei dem zuerst in der Therapie verwendeten Insulin handelt es sich um das sofort wirkende Alt-Insulin, dessen Wirkung etwa 1/2 Stunde nach der Injektion einsetzt und ca. 3 - 4 Stunden anhält. Dies machte es notwendig, daß eine Dauerbehandlung des Diabetikers mit Alt-Insulin mehrere Injektionen täglich erforderte. Um den Diabetiker von den wiederholten täglichen Injektionen zu befreien, gingen die Bemühungen in verschiedene Richtungen. Einmal wurde versucht, orale Zubereitungen zu entwickeln, indem man das Insulinmolekül vor dem Angriff der Verdauungsfermente durch Fermenthemmsubstanzen zu schützen und durch Resorptionsvermittler zur Aufnahme zu bringen hoffte (BRATUSCH-MARRAIN 1930, KESTERMANN 1930). Diese Bemühungen waren jedoch vergeblich. Die Versuche, die Insulinwirkung protrahiert zu gestalten, führte zu der Entwicklung der sogenannten Verzögerungs- oder Depotinsuline. HAGEDORN und Mitarbeitern gelang 1936 die Entwicklung des Verzögerungsinsulins.

Im Prinzip werden dem Insulin Stoffe zugesetzt, die wie der Name sagt, den Wirkungseintritt verzögern. Das unter der Haut oder in der Muskulatur angelegte Depot gibt das Insulin ähnlich wie eine gesunde Bauchspeicheldrüse nur langsam ab. Die Vorteile, die durch die HAGEDORN'sche Entdeckung entstanden, liegen auf der Hand:

1. Die Möglichkeit, in den meisten Fällen mit nur einer Injektion am Tage auszukommen.
2. Die Einsparung von Insulin wegen der gleichmäßigeren Wirkungsweise der Verzögerungsinsuline (etwa 1/3 Einsparung).

3. Verlauf der Blutzuckerkurve: bei richtiger Einstellung ist diese fast so gleichmäßig wie beim Stoffwechselgesunden.

Die Einführung der Verzögerungspräparate hat die Insulintherapie wesentlich vereinfacht, so daß heute eine Dauereinstellung mit mehr als zwei Injektionen pro Tag kaum erforderlich ist. Die Verzögerungsinsuline differieren sowohl in der Wirkungsdauer, in der Schnelligkeit des Wirkungseinsatzes als auch in der Zeit des Wirkungsmaximums.

Präparat	Zubereitung	pH																	Wirkungs- dauer, Std.	Wirkungs- maximum nach Std.
			7	9	11	13	15	17	19	21	23	1	3	5	7					
Actrapid	Klare Lösung	7																5 (4-6)	½-1	
Alt-Insulin (Regular-Insulin)	Klare Lösung	3																7 (6-8)	1-2	
Di-Insulin 50	Klare Lösung	3																10 (8-12)	2-3	
Komb-Insulin	Klare Lösung	3																11 (9-14)	1½-4	
Semilente	Suspension	7																12 (9-14)	3-4	
Rapitard	Suspension	7																12 (10-14) abhängig	1½-6	
Depot Hoechst	Klare Lösung	3																12 (10-14)	2-6	
Depot Horm	Klare Lösung	3																12 (10-14)	3-6	
Humaloglin- Insulin	Klare Lösung	3																14 (12-16)	3-7	
NPH 50	Suspension	7																16 (14-18)	4-7	
Lente	Suspension	7																20 (18-22)	4-8	
Long-Insulin	Suspension	7																24 (19-25)	3-8	
Protamin- Zink-Insulin	Suspension	7																24 (22-25)	5-8	
Ultralente	Suspension	7																28 (22-29)	6-10	

Abb. 1

Wirkungsprofile der gebräuchlichsten Insulinpräparate

b) Wirkungsweise des Insulins

Die Hauptwirkung des Insulins besteht nach dem heutigen Stand der Forschung in der Stimulierung des Glukosetransfer in die Zelle und der anschließenden reversiblen Phosphorylierung des Glukosemoleküls in Stellung 6 (LEVINE 1965, RENOLD et al. 1965 u.a.). Gegen die frühere Ansicht, daß Insulin durch Aktivierung der Hexokinase in der Zelle zu einer beschleunigten Phosphorylierung der Glukose und deshalb zur Bildung von Glukose-6-phosphat führen könnte, spricht die Beobachtung, daß Insulin primär zu einer Vermehrung von freier Glukose, aber nicht von Hexophosphaten in der Zelle führt

KUSCHINSKY, LÜLLMANN 1967). Aus Glukose-6-phosphat kann unter der Einwirkung der Glukose-6-phosphatase wieder Glukose freigesetzt werden. Diese Reaktion wird durch Insulin gehemmt. Die Glykogensynthese über Glukose-1-phosphat und Uridin-diphosphat-Glukose (UDPG) erfolgt unter der Einwirkung der durch Insulin aktivierbaren Glykogensynthetase. UDPG ist außerdem Schaltstelle zur Synthese der Polysaccharide. Die als Uridintriphosphat-Glukose gebundene Glukose wird an endständige Gruppen bereits vorhandenen Glykogens gehängt. Der Glykogenabbau erfolgt unter Phosphorylaseeinwirkung zu Glukose-1-phosphat. Das daraus entstehende Glukose-6-phosphat wird durch Abspaltung der Phosphorsäure unter Einwirkung der Glukose-6-phosphatase der Blutstrombahn und damit den Geweben als Energiestoff zur Verfügung gestellt.

Der andere Weg des Glukose-6-phosphats führt in den Pentosephosphat- oder Embden-Meyerhof-Zyklus, über den unter anderem wichtige Kofaktoren zur Lipogenese bereitgestellt werden (KARLSON 1964).

Neben einer indirekten Lipolysehemmung durch Förderung der Glukoseaufnahme und dadurch vermehrte Bereitstellung von α -Glycerophosphat zur Veresterung der freien Fettsäuren (FFA) hat Insulin zumindest in vitro auch eine direkt lipolysehemmende Wirkung (FROESCH et al. 1965). Unabhängig von der Insulinwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel wird der Transport von Aminosäuren durch die Zellmembran und der Einbau in die Proteine stimuliert (KRAHL 1965, MANCHESTER 1965 u.a.). Die Insulinwirkung ist von einer normalen Leberfunktion abhängig. LANGDON und WEAKLEY (1955) beschrieben die Hemmwirkung des Insulins auf die in der diabetischen Leber erhöhte Aktivität des Enzyms Glukose-6-phosphatase.

c) Auswirkung des Insulinmangels auf die intermediäre Stoffwechselsituation

Direkte Folge eines Insulinmangels ist zunächst einmal die verminderte Bereitstellung von Glukose-6-phosphat. Die Glykogensynthese ist praktisch stillgelegt. Das bei der Glykogenolyse über Glukose-1-phosphat entstehende Glukose-6-phosphat wird durch die jetzt nicht mehr gehemmte Glukose-6-phosphatase unter Freisetzung von Glukose gespalten. Beim Diabetiker verlassen große Glukosemengen die Leber, woraus zu schließen wäre, daß deren Glykogenvorrat schnell schwinden müßte. Doch beim Diabetiker sowie beim alloxandiabetischen Tier ist der Leberglykogengehalt relativ groß. Dies erklärt sich aus der auf das 2 - 4fache gesteigerten Glukoneogenese aus Eiweiß. Die beim Proteinabbau

zur Aufrechterhaltung der Energieversorgung entstehenden Aminosäuren werden zu Pyruvat, Oxalazetat oder -Ketoglutarat umgewandelt. Diese werden dann über die anaerobe Glykolysekette zurück bis zur freien Glukose umgesetzt. Die Lipogenese sistiert aufgrund einer mangelnden Bereitstellung von -Glycerophosphat zur Veresterung der freien Fettsäuren. Diese verlassen das Fettgewebe, in der Leber werden sie teilweise über Acetyl-Coenzym-A oxidiert. Dabei entstehen die Ketonkörper Acetessigsäure und -Hydroxybuttersäure, die ins Blut gelangen und noch von den Muskeln als Energiequelle genutzt werden. Erst bei stärkerem Insulinmangel ist infolge einer Überschwemmung des Blutes mit Ketonkörpern eine Acidose zu erwarten (KUSCHINSKY, LÜLL-MANN 1967).

5. STÖRUNG VON INSULINSEKRETION UND PRODUKTION BEIM ALTERSDIABETES

Die Frage der pathogenetischen Bedeutung von Störungen in der Dynamik der Insulinsekretion bei der menschlichen Zuckerkrankheit hat sich durch die Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Diabetestherapie erneut gestellt. Bei der Erforschung dieser Substanzen zeigte sich der insulinotrope Effekt auf das gegenüber Blutzuckeranstieg nach Nahrungsaufnahme refraktäre Inselzellsystem. Die hypoglykämisierenden Stoffe mußten über eine Ausschüttung der vorhandenen, aber nicht genutzten Insulinreserven effektiv werden. Durch Messung der Insulinaktivitäten (ILA) im Blut mittels der Ratten-Fettgewebs-Diaphragma-Technik (VALLANCE-OWEN 1955, MARTIN, REYNOLD und DAGENAIS 1958) ließen sich diese Vorstellungen untermauern. Eine Sekretionsstarre des Inselzellsystems der Altersdiabetiker gegenüber Blutzuckeranstieg wurde von PFEIFFER et al. (1959) festgestellt. Wurde der Staub-Traugott-Versuch mit zweimaliger oraler Zuckergabe im Abstand von 90 Minuten durchgeführt, dann war nur bei gesunden Probanden nach der ersten und der zweiten Glukosezufuhr ein befriedigender Anstieg der ILA (Insulin-Like-Activity) festzustellen. Bei Altersdiabetikern mit Blutzucker-Nüchternwerten zwischen 100 und 200 mg% waren nur unzureichende ILA-Anstiege zu verzeichnen. Bei Altersdiabetikern mit Nüchtern-Blutzuckerwerten über 200 mg%, die Tolbutamid erhalten mußten, löste weder die erste noch die zweite Glukosegabe einen Anstieg der Insulinaktivitäten aus. Neben der Sekretionsstarre gegenüber Blutzuckeranstieg war bei den fortgeschrittenen Fällen von Zuckerkrankheit auch noch eine Beeinträchtigung der Insulinproduktion anzunehmen. Hatten die Patienten nur unzureichend auf orale Glukose reagiert, dann

brachten sie zwar nach der ersten Injektion von Tolbutamid noch einen befriedigenden ILA-Anstieg im Blut zustande, was als eine ausreichende Reserve an mobilisierbarem Pankreasinsulin anzusehen ist. Wurde Tolbutamid jedoch in Abständen zwischen 4, 8 und 24 Stunden erneut injiziert, so reagierten die gleichen Kranken auf die zweite Injektion erst dann, wenn 24 Stunden nach der ersten Zufuhr verstrichen waren (PFEIFFER et al. 1961, a, b). Dies spricht für eine verzögerte Regeneration der Insulinreserven, die durch das potente Antidiabetikum zur Ausschüttung gebracht werden.

Für die Sulfonylharnstofftherapie hat das refraktäre Verhalten gegenüber wiederholter Zufuhr der Substanzen die günstige Konsequenz, daß mit einer Überstimulierung der Beta-Zellen nicht zu rechnen ist. Es läßt sich weiter der Schluß ziehen, daß bei einer großen Zahl der Diabetiker die einmalige Gabe von Tolbutamid für den ganzen Tag ausreicht. Eine zweite Dosis wird meistens auf ein Pankreas treffen, in dem die Insulinregeneration noch nicht wieder abgeschlossen ist und dadurch weder Insulinanstieg noch Blutzuckerabfall erwartet werden kann. Eine gestörte Dynamik der Insulinsekretion ist bei allen Formen der menschlichen Zuckerkrankheit aus einer unzureichenden reaktiven Insulingabe nach Stimulierung mit Glukose, eine Störung der Insulinproduktion aus der verzögerten Wiederansprechbarkeit auf Tolbutamid nach der durch das Sulfonylharnstoffpräparat erzwungenen Ausschüttung ersichtlich. Über die Beeinflussung der primären Insulinsekretion hinaus, die reaktive Insulinabgabe mit oralen Antidiabetika zu erreichen, führten RAPTIS et al. (1969) Versuche mit intravenösen Injektionen von HB 419 (Euglucon) durch. Hierbei wurde nicht die dem Tolbutamid eigene Refraktärzeit beobachtet. Diese Ergebnisse können die Hoffnung wecken, daß man mit neuen oralen antidiabetischen Substanzen unabhängig oder via anderer insulinstimulierender Mechanismen beim nicht insulinbedürftigen Diabetiker die Beta-Zellen direkt stimuliert, die mit der Synthese oder Bereitstellung von Pankreasinsulin in Verbindung stehen und nicht mit der Stapelung primär mobilisierbarer Reserven.

6. SULFONYLHARNSTOFFE

Blutzuckersenkende Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe sind seit nunmehr zehn Jahren zur Behandlung bestimmter Formen der Zuckerkrankheit zur Verfügung. Schon LOUBATIERES (1942, 1944) hat das von VONKENNEL und KIMMIG (1941) synthetisierte Sulfonamid 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-5-isopropylthiodiazol (IPTD), das den Blutzucker senkt, in seiner Wirkung analysiert. Es ist der Verdienst von FRANKE und FUCHS (1955), nach

Feststellung hypoglykämischer Erscheinungen bei der Anwendung des Carbutamids (Bz 55) zur Behandlung von Infektionen dieses Sulfonamid zur Therapie eingesetzt zu haben.

Gleichzeitig, jedoch unabhängig von FRANKE und FUCHS, entdeckte EHRHART (1956) den N-p-Tolylsulfonyl-N-n-Butylharnstoff (D 860, Tolbutamid), der sich ebenfalls für die Diabetestherapie als geeignet erwies und gegenüber dem Cabutamid die Vorteile des fehlenden bakteriostatischen Effektes und des geringeren Prozentsatzes von Nebenwirkungen besaß.

a) Wirkungsweise

Die Sulfonylharnstoffe lösen sich schnell in Wasser und bilden im Magen-Darm-Kanal leicht lösliche Alkalisalze. Die blutzuckersenkenden Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe sind am pankreaslosen Versuchstier und Menschen wirkungslos. LOUBATIERES machte diese für die orale Diabetestherapie entscheidende Beobachtung schon im Jahre 1942 bei Vergleichsuntersuchungen am normalen und pankreaslosen Hund. Weiterhin konnte er 1944 noch in der Frühphase der Entwicklung zeigen, daß die blutzuckersenkende Wirkung des IPTD erhalten bleibt, solange ein Sechstel bis ein Zehntel der Bauchspeicheldrüse noch funktionsfähig ist.

Sämtliche Sulfonylharnstoffe bewirken eine deutliche Degranulierung der β -Zellen aller zu Versuchen herangezogener Tiere (GEPTS et al. 1956, CREUTZFELDT, FINTER 1956, RAUSCH-STROOMANN, KRACHT 1956, CREUTZFELDT, SÜTTERLE 1957, VOLK, LAZARUS 1958, SANDRITTER et al. 1959, STAHL, DORNER 1957 sowie LAZARUS und VOLK 1960).

Nach Untersuchungen von CREUTZFELDT und SÜTTERLE (1957) tritt die Degranulation bei Behandlung mit stoffwechselwirksamen Sulfonylharnstoffen nicht auf. Beim Menschen war der Nachweis der Degranulierung bisher noch nicht zu erbringen, doch werden dem Zuckerkranken auch wesentlich niedrigere Dosen verabfolgt als im Tierversuch angewendet werden.

Die Degranulierung, das konnte elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden (WILLIAMSON et al. 1961, LAZARUS, VOLK 1962), erfolgt unter Sulfonylharnstoffbehandlung durch Emiozytosis, das heißt, die Membransäckchen mit den Sekretionsgranula wandern zur Zellmembran, öffnen sich und leeren dort ihren Inhalt aus. PFEIFFER et al. (1957) und SANDRITTER et al. (1959) konnten mit immunologischen und histochemischen Verfahren nachweisen, daß unter Sulfonamidzufuhr die stärkste Verminderung des Pankreas-Insulingehaltes nach 90 Minuten auftritt.

Dieser Beobachtung geht die Entgranulierung der β -Zellen und die beginnende Kernvergrößerung parallel. Nach drei Stunden sind die β -Zellen weiter entgranuliert, die Kerngrößenzunahme hat ein Maximum erreicht und der Pankreas-Insulingehalt steigt wieder an; nach 24 Stunden haben sich die Veränderungen weitgehend normalisiert. Aus diesen Resultaten und den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen zogen PFEIFFER et al. (1969) folgende Schlußfolgerung:

- 1) Sofort nach Gabe von Sulfonylharnstoffen kommt es zur Abgabe des gelösten Insulins aus dem Pankreas. Dieser ersten Phase folgt eine zweite, in der das in den Granula enthaltene Insulin ausgeschüttet wird; gleichzeitig setzt die Insulinregeneration ein.
- 2) Dieser rhythmische Prozeß von Abgabe und Neubildung des Insulins läuft nach jeder Sulfonylharnstoffgabe im Rahmen der Dauerbehandlung ab.
- 3) Jeder Aktivierung der β -Zellen folgt eine Refraktärperiode, in der das Insulin wieder gebildet und gestapelt werden kann. In dieser Zeit wird es aber trotz erhöhten Sulfonylharnstoffspiegels noch nicht abgegeben.

Die Insulinfreisetzung müßte bei dieser Vorstellung mehr von dem akuten Anstieg der Blutwirkstoffkonzentration abhängen als von dem Zeitraum, in dem ein effektiver Dauerspiegel besteht. Es scheint aber auch möglich, daß nach Erreichen des effektiven Sulfonylharnstoff-Wirkspiegels das freie Insulin ausgeschüttet wird, dem dann das Insulin aus den Granula folgt. Anschließend kann unter dem Dauerreiz des Sulfonylharnstoffes noch eine begrenzte, vom Ausmaß der Leistungsfähigkeit der β -Zellen abhängige Sekretion erfolgen, die schließlich bis zu einer Basisleistung nach Unterschreiten des effektiven Wirkspiegels absinkt.

In dieser Phase könnte es dann zur Regeneration und Stapelung des Insulins kommen, das auf einen neuen Reiz in großen Mengen wieder ausgeschüttet wird.

Die erste in vivo Studie über den Effekt der blutzuckersenkenden Sulfonamide auf die Insulinfreisetzung wurde von LOUBATIERES schon 1946 ausgeführt. Durch eine Kreuzanastomose zwischen der Pankreasvene des mit IPDT behandelten Spenderhundes und einer peripheren Vene eines Empfängers konnte er die Insulinausschüttung im ersten Hund mit Hilfe des Blutzuckerabfalles im zweiten Tier nachweisen. Mit Hilfe der vor mehr als zehn Jahren eingeführten Methode zur Erfassung der Seruminsulinaktivitäten konnte von KRACHT et al. (1957) eine gesteigerte Insulinsekretion nachgewiesen werden. In den Sekretionsstudien von PFEIFFER et al. (1961 a) im ausströmenden Pankreasvenenblut konnte schließ-

lich gezeigt werden, daß Tolbutamid eine ebenso große Menge Insulins zu mobilisieren vermag, wie dies die Glukose kann. Sowohl durch pathologisch-anatomische Untersuchungen als auch durch die Bestimmung des Insulins ist ein charakteristischer Ablauf der Insulinausschüttung unter der Wirkung der Sulfonylharnstoffe gefunden worden. Nach einer größeren Gabe am Morgen kommt es zu einer Insulinfreisetzung und anschließend zu einer refraktären Phase, in der die insulinbildenden Zellen nicht mehr auf Sulfonylharnstoffe ansprechen.

Die Sulfonylharnstoffe oder β -cytotrope Substanzen sind auf ein funktionstüchtiges insulinbildendes Inselzellorgan angewiesen. Die Weiterentwicklung der Sulfonylharnstoffe führte zu der Entdeckung des Glibenclamids (Euglucon) im Jahre 1966. Die Wirkdosis dieser Substanz liegt im mg-Bereich (1 Tbl. = 5 mg). Das Glibenclamid greift ebenso wie die anderen Sulfonylharnstoffe durch Stimulation der Insulinsekretion am Pankreas an (BÄNDER et al. 1969). Ungeklärt sind dagegen einige spezielle Wirkungseigenschaften des Glibenclamids, denn im Gegensatz zu den herkömmlichen Sulfonylharnstoffen bewirkt es eine langsam einsetzende und länger andauernde Insulinerhöhung und führt auch bei einer zweiten Gabe wenige Stunden nach der ersten zu einem neuerlichen Insulinausstoß (FUSSGÄNGER et al. 1969).

b) Indikation

Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen beschränkt sich auf den Erwachsenen- und Altersdiabetes, den FRANKE und FUCHS (1955), BERTRAM et al. (1955) herausstellten. Als Kriterien für die Einstellbarkeit sind sowohl das Lebensalter, das Manifestationsalter als auch das Körpergewicht von Bedeutung. Übergewichtige Diabetiker sprechen besser auf die orale Therapie an als untergewichtige (SCHÖFFLING 1962, BERTRAM et al. 1957). Je länger die Dauer der vorausgegangenen Insulinbehandlung und je höher die täglich verabreichte Insulindosis, desto geringer sind die Aussichten auf eine erfolgreiche Umstellung auf orale Antidiabetika (MEHNERT, KARG 1969). Die wichtigsten Faktoren für den Erfolg der oralen Diabetestherapie sind demnach das Manifestationsalter, der Insulinbedarf in Verbindung mit der Behandlungsdauer und das Körpergewicht des Patienten. CREUTZFELDT und SÖLING (1960) formulierten daher: "Vereinfacht ausgedrückt sind die Behandlungsaussichten um so besser, je dicker ein Diabetiker ist, je später er erkrankt ist und je weniger Insulin er zur Stoffwechselkompensation benötigt."

Tabelle 1: Voraussetzungen, Grenzen, Indikationen und Kontraindikationen
der Diabetes-Behandlung mit Sulfonylharnstoffen
(nach SCHÖFFLING 1971)

1. Voraussetzungen und Grenzen
 - 1.1. Erwachsenen-Diabetes (d.h. Zuckerkrankheit mit vorhandener endogener Insulinproduktion) bis zum Eintreten eines möglichen Primär- oder Sekundärversagens unter Mono- oder Kombinationstherapie
 - 1.2. Unzureichende Stoffwechselkompensation nach ausreichend langem Behandlungsversuch mit Diät und Gewichtsreduktion
 - 1.3. Optimale Einstellbarkeit (Normoglykämie und Aglukosurie)
 - 1.4. Regelmäßige Stoffwechsel-Kontrollmöglichkeiten
 - 1.5. Nachweis der Wirksamkeit und Notwendigkeit der Sulfonylharnstoff-Behandlung durch einen Auslaßversuch nach mindestens dreimonatiger Anwendung
2. Indikationen
 - 2.1. Umstellung von einer erfolglosen Behandlung mit Diät und Gewichtsreduktion
 - 2.2. Umstellung von einer Behandlung mit geringen Mengen Insulin
 - 2.3. Schwierigkeiten mit der Insulinapplikation (Katarakt und andere Sehstörungen, Cerebralsklerose u.ä.), sofern nicht eine absolute Insulinabhängigkeit besteht
 - 2.4. Insulinallergie, Insulinresistenz (als Behandlungsversuch)
 - 2.5. Insulin-Lipodystrophie (als Behandlungsversuch)
 - 2.6. Diätetisch einstellbarer Diabetes unter interkurrenten Belastungen (Infektionen, Operationen u.ä.)
3. Kontraindikationen
 - 3.1. absolute Kontraindikationen
 - 3.1.1. Jugendlichen-Diabetes (Insulinmangel-Diabetes)
 - 3.1.2. Diabetisches Koma, Stoffwechselentgleisung mit Ketose
 - 3.1.3. Schwangerschaft
 - 3.1.4. Urämie
 - 3.2. relative Kontraindikationen
 - 3.2.1. Sulfonylharnstoffbedürftige Patienten unter schweren interkurrenten Belastungen (Infektionen, Operationen u.ä.)

3.2.2. Allergische Reaktionen und Unverträglichkeiten gegenüber einem Sulfonylharnstoff-Präparat

3.2.3. Hypoglykämiegefährdung (z.B. bei Glibenclamid)

3.2.4. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz

Diese Zusammenstellung zeigt, wie groß das Spektrum der zu berücksichtigenden Faktoren ist, die bei der Einstellung eines Diabetikers auf orale Antidiabetika zu beachten sind.

7. BIGUANIDE

Die Biguanide sind Derivate des Guanidins. WATANABE berichtet bereits 1918 über die blutzuckersenkende Eigenschaft dieser Substanz. Durch FRANK und Mitarbeiter wurden die Mono- und Biguanide 1926 in die Klinik eingeführt. Sie wurden unter der Bezeichnung Synthalin-A und Synthalin-B bekannt. Die Toxizität dieser Präparate war jedoch sehr hoch, da die Grenzen zwischen therapeutisch erwünschtem Effekt und unerwünschten Nebenwirkungen, vor allem von seiten des Magen-Darm-Traktes, zu eng beieinander lagen (STAUB 1928). Dadurch gerieten diese Präparate trotz nachgewiesenen günstigen Effekts auf den Kohlenhydrathaushalt in Vergessenheit. Erst in den fünfziger Jahren, als mit der Einführung der Sulfonylharnstoffe in die orale Diabetestherapie große Erfolge erzielt wurden, sind die Biguanids erneut analysiert, synthetisiert und klinisch erprobt worden. MEHNERT und SEITZ (1958) berichten über erste klinische Erfahrungen in Deutschland.

a) Wirkungsweise

Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen liegt der Wirkort der Biguanide extrapankreatisch; ihr blutzuckersenkender Effekt ist an das Vorhandensein von endogenem oder exogenem Insulin gebunden (MEHNERT 1964). Die Biguanide zählen zu den dimeren Kohlenäurederivaten. Als Salze sind sie im sauren Bereich stabile Verbindungen und erleiden im Alkalischen auch erst eine Rückspaltung bei höheren Temperaturen, wobei vor allem Amine, substituierte Harnstoffe, Guanidine und Guanylharnstoffe vorgefunden werden.

Die Beobachtung, daß Biguanide nur bei oraler und nicht bei intravenöser Belastung mit Glukose wirksam sind, wurde von einigen Autoren als Hinweis auf eine Hemmung der Glukoseresorption durch Biguanide angesehen (MOORHOUSE et al. 1964, BERGER 1967, CZYZYK et al. 1968). Im Gegensatz dazu fanden DOST et al. (1968), daß auch Sulfonylharnstoffe den Glukoseassimilationskoeffizienten nur dann scheinbar günstig beeinflussen,

wenn die Assimilationskonstante ohne Berücksichtigung des Glukoseausgangswertes berechnet wird.

TRANQUADA et al. (1960) untersuchten an Diabetikern die Glukoseabgabe der Leber und der anderen Organe des Pfortadergebietes unter dem Einfluß von Phenformin. Die arterielle Blutzuckerkonzentration nahm nach zwei Stunden nach Gabe dieses Biguanid-derivats ab. Die Leberdurchblutung lag zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt um 20 % höher als zu Anfang des Versuchs. Die Glukosekonzentration in der Vena hepatica schwankte stark. Im Vergleich zur Vorperiode konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dies zeigte sich auch für den Sauerstoffverbrauch und die Harnstoffbildung der Leber. Dagegen war die Aufnahme von Laktat und Pyruvat bei unveränderter Konzentration im arteriellen Blut erhöht. Hiervon abweichend fanden BERINGER et al. (1968) an Altersdiabetikern, die auf eine Therapie mit Biguaniden ansprachen, eine Verminderung der hepatischen Glukoseabgabe nach Biguanidapplikation. Die Leberdurchblutung wurde bei diesen Versuchen allerdings nicht gemessen. Auch mit Hilfe von Radioisotopen konnte die Rolle der Leber bei der blutzuckersenkenden Wirkung der Biguanide nicht eindeutig geklärt werden. Unter Biguanidwirkung fand man eine gesteigerte Glukoneogenese, die jedoch zu einem Blutzuckeranstieg und nicht zu einem Blutzuckerabfall führen mußte. Um diesen Widerspruch zu klären, nehmen SEARLE und CAVALIERI (1968) an, daß die Biguanide die Glukoseutilisation stärker aktivieren als die Zuckerneubildung. Auf eine Förderung der Glukoseaufnahme der Leber durch die Biguanide deutet beim Diabetiker die unter Biguanidtherapie beobachtete Zunahme des Leberglykogens hin. Durch experimentelle Untersuchungen, nämlich der Messung der arteriovenösen Blutzuckerdiffferenz am Unterarmmuskel von Diabetikern konnte BUTTERFIELD (1968) eine Steigerung der peripheren Glukoseutilisation eindeutig nachweisen. Diese ist dem Ausgangsglukosespiegel proportional und bei übergewichtigen Diabetikern mit Hyperinsulinämie besonders ausgeprägt. Gleichzeitig mit der Glukoseutilisation wurde die Glukoseverwertungsschwelle in der Muskulatur herabgesetzt.

Die Wirkung der Biguanide auf das Fettgewebe führt zu einem Absinken der Triglyceride, der Gesamtlipide sowie des Cholesterins (LIPPMANN und SCHILLING 1968). Auch MEHNERT (1964) fand bei seinen Untersuchungen über die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide keinen Anstieg der freien Fettsäuren.

Verschiedene Befunde weisen darauf hin, daß die Biguanide nicht nur die Konzentration des Insulins im Serum vermindern, sondern auch die Wirkung des Hormons auf die Glukoseutilisation verstärken (PEREIRA et al. 1967). So ist nach Gabe von Insulin der Blutzucker-

abfall größer, wenn die Patienten mit Biguanidderivaten vorbehandelt wurden. Der Mechanismus der Verstärkung der Insulinwirkung ist noch unklar, die Abnahme der Insulinkonzentration ist wahrscheinlich ein indirekter Effekt, der sich mit der verminderten Glukosekonzentration und mit dem damit herabgesetzten Stimulus auf die Insulinsekretion des Pankreas erklären läßt (BECKMANN 1969). Die Verringerung des Insulins ist wahrscheinlich auch eine Erklärung für die Gewichtsabnahme übergewichtiger Altersdiabetiker unter der Biguanidtherapie. Bei diesen Patienten ist die Insulinkonzentration im Serum im Fastenzustand erhöht und steigt unter Belastung mit Glukose stärker an als beim gesunden Menschen. Außerdem ist die Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma vermehrt und die Lipolyse wegen des erhöhten Insulinspiegels im Serum gehemmt (BECKMANN 1969). Da ferner die gesamte Fettzellmasse stark vergrößert ist, führt dies, trotz geringerer Empfindlichkeit der einzelnen Fettzelle gegen die Wirkung des Insulins, zu einer gesteigerten Lipogenese (SALANS et al. 1968). Exogenes Insulin wirkt unter diesen Bedingungen wie endogenes, es vermag die Gewichtszunahme nicht zu verhindern. Einer therapeutisch wünschenswerten Gewichtsabnahme wirken auch die im Frühstadium des Diabetes mehrere Stunden nach den Mahlzeiten auftretenden Hypoglykämien entgegen. Diese sind durch die überschießende Insulinsekretion bedingt; sie lösen ein erneutes Hungergefühl und damit wiederum eine gesteigerte Nahrungsaufnahme aus. Da Biguanide einerseits die Insulinkonzentration im Serum herabsetzen, die Späthypoglykämien verhindern (GRODSKY et al. 1963) und eine vermehrte Glukose-Utilisation im Muskelgewebe bewirken, ohne die Lipogenese zu steigern, andererseits aber die Aktivität der fettspaltenden Hormone nicht wie Insulin hemmen, wird der geschilderte *circulus vitiosus* durchbrochen und es kommt zu einer Abnahme des Körpergewichts (BECKMANN 1969).

Über Gewichtsreduktion unter kombinierter, aber vor allem unter alleiniger Biguanidtherapie berichtet APPELS et al. (1968), ENDERS (1966). MEHNERT (1971) dagegen ist der Meinung, daß die Gewichtsreduktion der mit Biguaniden behandelten Patienten mit einem unterschwelligen anorexigenen Effekt dieser Substanzen und mit der daraus resultierenden verringerten Nahrungsaufnahme erklärt werden kann.

Zur Frage der Toxizität hat sich ergeben, daß langfristige Verabfolgungen therapeutischer Biguaniddosen keine toxischen Schäden hervorrufen. Die häufigste Form unerwünschter Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen. Diese sind von der Höhe der verabreichten Dosis abhängig.

Bei einer vorgeschädigten Leber im Sinne der diabetischen Fettleber wird eine günstige Beeinflussung gesehen (BERINGER et al. 1968). So wurde beispielsweise in Vergleichskollekt-

tiven einer mit Diät und Biguaniden behandelten Gruppe der Leberverfettungsgrad von 42 auf 17 Vol% gesenkt, während die rein diätetisch geführte Gruppe eine Senkung von 37 auf 28 Vol% erreichte (KNICK 1968 b). Auch leberbiopsisch konnte eine Abnahme der Fetteinlagerung bei diabetischen Fettlebern nachgewiesen werden (MÖLLER 1967).

Voraussetzungen, Grenzen, Indikationen und Kontraindikationen der Diabetesbehandlung mit Biguaniden sollen nach SCHÖFFLING (1971) mit folgender Tabelle aufgezeigt werden:

Tabelle 2:

1. Voraussetzungen und Grenzen
 - 1.1. Monotherapie
 - 1.1.1. Erwachsenen-Diabetes (d.h. Zuckerkrankheit mit vorhandener endogener Insulinproduktion), insbesondere bei Fettleibigkeit
 - 1.2. Kombinationstherapie Biguanide - Sulfonylharnstoffe
 - 1.2.1. Erwachsenen-Diabetes
 - 1.3. Kombinationstherapie Biguanide - Insulin
 - 1.3.1. Jugendlichen-Diabetes
 - 1.3.2. Erwachsenen-Diabetes
 - 1.4. Unzureichende Stoffwechselkompensation nach ausreichend langem Behandlungsversuch mit Diät und Gewichtsreduktion
 - 1.5. Regelmäßige Stoffwechselkontrollmöglichkeit
 - 1.6. Nachweis der Wirksamkeit der Biguanidbehandlung durch einen Auslaßversuch nach ausreichend langer Anwendung
2. Indikationen
 - 2.1. Monotherapie
 - 2.1.1. Unzureichender Behandlungserfolg mit Diät und Gewichtsreduktion, insbesondere bei Fettleibigkeit
 - 2.1.2. Sulfonylharnstoffallergie
 - 2.2. Kombinationstherapie Biguanide - Sulfonylharnstoffe
 - 2.2.1. Primär- oder Sekundärversagen unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie
 - 2.2.2. Insulinallergie, Insulinresistenz, sofern nicht eine absolute Insulinabhängigkeit besteht
 - 2.3. Kombinationstherapie Biguanide - Insulin

- 2.3.1. Starke Stoffwechsellabilität mit Hypoglykämieeigung unter der Insulinmonotherapie bei Jugendlichen-Diabetes (als Behandlungsversuch)
- 2.3.2. Einsparung von Insulininjektionen bei Bestehen von Schwierigkeiten in der Insulinapplikation (Katarakt und andere Sehstörungen, Cerebralsklerose u.ä.) bei hormonbedürftigem Erwachsenen-Diabetes

3. Kontraindikationen

3.1. Absolute Kontraindikationen

- 3.1.1. Diabetisches Koma, Stoffwechselentgleisung mit Ketose
- 3.1.2. Schwangerschaft
- 3.1.3. Urämie
- 3.2. Relative Kontraindikationen
- 3.2.1. Interkurrente Belastungen (Infektionen, Operationen u.ä.)
- 3.2.2. Allergische Reaktionen und Unverträglichkeiten gegenüber einem Biguanidpräparat
- 3.2.3. Konsumierende Leiden mit starker Inappetenz
- 3.2.4. Niereninsuffizienz

8. DIE SCHULUNG DES DIABETIKERS UND DIE DIÄT

Die Mitarbeit des Diabetikers vor allem in der Diätetik, aber auch in der allgemeinen Lebensführung, ist eine unerläßliche Voraussetzung für die optimale Dauereinstellung bei der Zuckerkrankheit. Die Berücksichtigung der psychologischen Probleme, die auftreten, wenn ein Patient erfährt, daß er den sogenannten "Zucker" hat, sind in der Weise von dem behandelnden Arzt zu berücksichtigen, daß die Bemühung um das Verständnis und die richtige Einstellung zu der Krankheit bei dem Patienten ins Bewußtsein gebracht wird. Sind doch bei der Behandlung des Diabetikers Einsicht und aktive Mitarbeit unerläßlich, um einen dauernden Erfolg herbeizuführen. Was nützt es, wenn in der Klinik bei strenger Diät eine Einstellung mit Insulin oder Tabletten vorgenommen wird, die der Patient dann im Alltag nicht einhält. Gerade darin liegt ja ein psychologisch wichtiges Merkmal der Erkrankung, daß sich die Störungen oft relativ harmlos und langsam bemerkbar machen, bevor sie als Spätwirkung gravierend in Erscheinung treten. Der Diabetiker muß überzeugt werden, daß er nicht unheilbar krank, sondern bedingt gesund ist, wobei die Bedingung der Gesundheit weitgehend von ihm abhängt. Strikte Einhaltung der Diät bleibt eine der wichtigsten Bedingungen für die erfolgreiche Behand-

lung gerade des Altersdiabetes. Entsprechend der zentralen Bedeutung der Diät wurde dem Schulungssektor besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Aufklärung und Anschauung in Ton und Bild sollen dem Diabetiker seine Krankheit bewußt machen und ihm ermöglichen, das Verständnis um die Erkrankung und die Behandlung zu erweitern. Zunächst soll eine möglichst einfache Aufklärung über Art und Aufgabe der einzelnen Grundnährstoffe Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate gegeben werden, danach sollen die Charakteristika der modernen Diabetesdiät geschildert werden mit ihrem relativen Reichtum an Kohlenhydraten und Eiweiß und ihrer Begrenzung der Fettmenge. Von großer Wichtigkeit ist bekanntlich der Hinweis auf die Austauschbarkeit der Kohlenhydrate untereinander, was zum Beispiel mit Hilfe der Kohlenhydrataustauschtabellen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft möglich ist.

a) Diätetik des Diabetes mellitus

Vor der Entdeckung des Insulins galt als oberstes Gesetz der Diabetesbehandlung das Prinzip der Schonung des Inselapparates durch Entzug der Kohlenhydrate aus der Nahrung. Der Kalorienbedarf wurde bevorzugt durch Fette und Eiweiß gedeckt. Die Hoffnung, nach Einführung des Insulins, später der oral wirksamen Antidiabetika, auf diätetische Maßnahmen ganz oder weitgehend verzichten zu können, haben sich nicht erfüllt. Ganz im Gegenteil, Überernährung, Luxuskonsum und vor allem eine starke Erhöhung des Fettverbrauchs bei geringer körperlicher Leistung sind ursächliche Faktoren oder als ursächliche Faktoren für die Entstehung des Altersdiabetes anzusehen, der in 75 bis 85 % mit Übergewicht einhergeht (ROBBERS et al. 1969).

Entsprechend der Chronizität des Leidens ist die Diabetesdiät eine kontrollierte Dauerdiät. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, daß sie nicht nur den Bedingungen des diabetischen Stoffwechsel angepaßt ist, sondern auch den individuellen Bedürfnissen des Erhaltungs- und Arbeitsstoffwechsels. Der Begriff der zweckmäßigen Diabetesdiät war oftmals Gegenstand widerstreitender Meinungen und wird auch heute noch nicht ganz einheitlich beurteilt. Für das Verständnis der Diättherapie beim Diabetes mellitus sind verschiedene Entwicklungslinien sehr aufschlußreich.

1. Kalorienarme Kostform: (Hunger, Fastenkur, Reduktionsdiät)

Während der Hungersnöte im Zuge der vergangenen Kriege zeigte sich, daß viele Diabetiker durch die anhaltende Unterernährung harnzuckerfrei wurden. Vergleichende Untersuchungen in Ländern, deren Bevölkerung fettarm oder unterkalorisch ernährt wird, zeigen, daß dort der Diabetes seltener vorkommt (SCHENK, MELLINGHOFF 1960).

Die diätetische Unterernährung führt zwar zu einer schnellen Entzuckerung, man kann sich aber vorstellen, daß mit extremer und anhaltender Kostreduktion sich allgemeine Schäden der chronischen Unterernährung einstellen. Eine ausgewogene Reduktionsdiät jedoch hat therapeutische Bedeutung bei übergewichtigen Erwachsenen- und Altersdiabetikern.

2. Kohlenhydratarme Kostform

Als eine der bekanntesten kohlenhydratarmen und fettreichen Kostform verdient die PETREN'sche Gemüse-Fett-Diät Erwähnung. Es ist PETRENs Verdienst, erkannt zu haben, daß die Verbindung hoher Fettgaben mit wenig Eiweiß Hyperglykämie, Glukosurie und die Produktion von Ketonkörpern stark dämpft. Heute hat diese Kostform keine Berechtigung mehr; gewisse Beobachtungen, wie das Auftreten von Xanthomatosen, zeigten, daß ungünstige Einflüsse auf den Fettstoffwechsel möglich sind.

3. Kohlenhydratreiche Kostform

Von der Vorstellung ausgehend, daß nicht eine absolute Harnzuckerfreiheit, sondern die höchstmögliche Glukoseassimilation das entscheidende Ziel der diätetischen Behandlung sein müsse (ROSENFELD 1910), wurden viele kohlenhydratreiche Kostformen entwickelt, von denen aber nur die Haferkur von v. NOORDEN (1906) größere Resonanz als antiketogene Kost fand. Diese Eigenschaft ist nicht streng haferspezifisch, sondern kommt auch anderen Amylaceen, wie dem Obst zu. FALTA (1944) entwickelte daraus eine Mehl-Früchte-Kur mit verschiedenen Varianten, jedoch auch diese Kostform verlor nach Einführung des Insulins an Bedeutung. Daraus ergab sich die Erfahrung, daß streng kohlenhydratarme Kostformen nicht erforderlich sind und relativ kohlenhydratreiche Diäten eventuell unter Insulinabdeckung gut toleriert werden.

4. Fettarme Kostformen

Nach dem 2. Weltkrieg wurde dem Fett als potentiellen atherogenem Nährstoff besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Zur Vorbeugung chronischer Gefäßschäden wurde empfohlen, die Diabetesdiät streng fettarm zu halten (BERTRAM, OTTO 1963). Auch heute hat die Forderung allgemeine Gültigkeit, daß die Diät des Diabetikers fettarm sein soll; die Fette haben nämlich einen fördernden Einfluß auf die Abgabe der insulinantagonistischen Hormone des Hypophysenvorderlappens. Ist die Fettzufuhr also gering, so steigt die Kohlenhydratassimilation und die Insulinwirkung wird stärker.

Die Zusammenstellung der Diät soll die individuellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen, denn Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit sind von einer adäquaten Kalorien- und Nährstoffzufuhr abhängig. Bei der diätetischen Einstellung sollten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie die Arbeitsleistung berücksichtigt werden (KNICK 1968 c). Die Grundnährstoffe sind prozentual mit einem gewissen Spielraum etwa so anzugeben, und zwar in einem Verhältnis von Eiweiß : Fett : Kohlenhydraten von etwa 20 : 35 : 45 (in % der gesamten Kalorienzufuhr). Da die Übergewichtsbeseitigung beim Altersdiabetes ein therapeutisches Ziel ist, weil sie zur Verbesserung der Stoffwechselsituation führt, empfiehlt sich die sogenannte Reduktionskost, bevor man zur Erhaltungskost übergeht.

Bei der Aufstellung des Diätplans muß folgendes berücksichtigt werden: Im intermediären Stoffwechsel können aus Kohlenhydraten Fette entstehen. Alle zugeführten Kohlenhydrate werden, wenn im Organismus kein Bedarf besteht, als Fett abgelagert. Eiweiß kann der Organismus nicht speichern, es wird in Form von Aminosäuren resorbiert und zu körpereigenem Eiweiß synthetisiert. Glukoplastische Aminosäuren, die nicht benötigt werden, werden in Glukose umgewandelt. Diese Verzahnung im intermediären Stoffwechsel macht es verständlich, daß die Relation der Grundnährstoffe bei der Zufuhr der Nahrungsmittel wohl von Wichtigkeit, aber ebenso die Einhaltung der festgesetzten Kalorienzahl von Bedeutung ist. Das diabetische Inselorgan setzt nach Kohlenhydrat- und Eiweißzufuhr nur langsam und unzureichend Insulin frei. Deshalb ist die Beeinflussung der Resorptionsgeschwindigkeit vor allem der Kohlenhydrate und des Eiweißes durch diätische Maßnahmen wichtig.

b) Spezielle diätetische Behandlung des Altersdiabetes

Die bei den Altersdiabetikern in einem hohen Prozentsatz bestehende Übergewichtigkeit erfordert eine besondere diätetische Ersteinstellung bzw. Umstellung. Hier ist die schon oben erwähnte Reduktionsdiät, die die intensive Mitarbeit des Patienten verlangt, indiziert. Bevor der dekomensierte Diabetiker auf eine Dauerkost eingestellt wird, ist es zweckmäßig, durch strikte diätetische Behandlung eine optimale Stoffwechsellage zu erreichen, d.h. eine Hyperglykämie und die Glukosurie soweit wie möglich durch die Diät positiv zu beeinflussen. Alle diätetischen Behandlungsmethoden beruhen auf dem unzweifelhaft richtigen Prinzip, daß der Adipöse an Gewicht verliert, wenn die Kalorienzufuhr hinreichend eingeschränkt wird. Die unbefriedigenden therapeutischen Ergebnisse gehen also weniger zu Lasten des Prinzips. Die Schwierigkeiten liegen vielmehr ausschließlich

darin, den Adipösen zu einer konsequenten und genügend langen Einhaltung einer solchen Diät zu bewegen. Die Kalorienzufuhr bei Reduktionsdiät liegt bei täglich 1000 bis 1.800 Kilokalorien. Bei ambulanter Behandlung mit weniger strenger Reduktionsdiät wird somit die Dauer der Kalorienrestriktion zum entscheidenden Faktor der Diättherapie. Diejenige Diätform wird daher am zweckmäßigsten sein, die in ihrer geschmacklichen Zusammensetzung, wie auch in der Einfachheit und Zuverlässigkeit ihrer Zubereitung eine genügend lange Durchführung ermöglicht. Es hat sich gezeigt, daß schematische Kostverordnungen, die den subjektiven Voraussetzungen nicht angepaßt sind, immer nur vorübergehend eingehalten werden und für eine langfristige Behandlung weniger geeignet sind. Um die Kostzusammenstellung zu erleichtern und Kostvariationen zu ermöglichen, sind sogenannte Kohlenhydrat-Austauschtabellen entwickelt worden. Sie geben diejenige Menge eines Lebensmittels an, die einem definierten Kohlenhydrataustauschwert entspricht. Als Austauschseinheit wird in Deutschland die sogenannte "Broteinheit" (BE) benutzt (JAHNKE 1965).

c) Diät bei insulinbedürftigem Altersdiabetes

Unter der Insulinbehandlung ist beim Altersdiabetes keine spezielle Diät erforderlich, von besonderer Bedeutung ist hier vielmehr die diätetische Führung. Unter der Bemühung der Reduktion der täglich benötigten Insulindosis im Rahmen des diätetischen Regimes sind besondere Punkte zu beachten. Bei insulinbedürftigen Altersdiabetikern ist eine zeitliche Abstimmung zwischen Insulininjektion und Kohlenhydratzufuhr unbedingt erforderlich, um eine optimale Ausnutzung der aufgenommenen Kohlenhydrate zu gewährleisten und hypoglykämischen Reaktionen vorzubeugen (CONSTAM 1966). Auf die Notwendigkeit der Verteilung mehrerer kleiner Mahlzeiten über den ganzen Tag sei nur hingewiesen; die richtige Verteilung der Kohlenhydrate nach Art und Menge ist mit der Insulininjektion zeitlich zu korrelieren. Der größere Anteil der besonders belastenden Kohlenhydrate (z.B. Brot, Kartoffeln, Milch) soll dementsprechend auf Mahlzeiten verteilt werden, die die optimale Insulinwirkung ausnutzen. Weniger belastende Kohlenhydrate (Obst, Gemüse) sollen zu den nicht insulinabgesicherten Mahlzeiten gegeben werden. Der Wirkungsablauf der verschiedenen Insulinpräparate und der unterschiedlichen Verweildauer der Speisen im Magen sind dabei noch zu beachten. Bei flüssiger Kost ist sie am kürzesten (1 - 2 Std.), Fleisch und Kohlenhydratkost verweilt länger (2 - 3 Std.), am längsten ist die Verweildauer bei fettreicher Kost (ca. 3 - 5 Std.) (GLATZEL 1967). Wenn abendliche Insulininjektionen erforderlich sind oder auch orale Antidiabetika abends eingenommen werden, soll auf jeden

Fall eine Spätmahlzeit vor dem Schlafengehen im Diätplan vorgesehen sein, um nächtlichen Hypoglykämien vorzubeugen, die oftmals während der Nacht unbemerkt verlaufen.

d) Diät bei Diabetes im hohen Alter

Diätverordnungen bei Diabetikern höheren Alters bringen große Schwierigkeiten mit sich, die vor allem in der mangelnden Mitarbeit dieser Patienten begründet sind. Es muß beachtet werden, daß schon unter spontanen Ernährungsbedingungen im Alter die Gefahr einer unerwünschten Fehlernährung besteht (OBERDISSER und JAHNKE 1962). Die diätetischen Verordnungen bei Diabetes im hohen Lebensalter sollen in erster Linie die Sicherstellung essentieller Nährstoffe anstreben, im übrigen sich auf die Einhaltung der allgemeinen Regeln einer Diabetesdiät beschränken. Fettleibige alte Menschen sollen vorzugsweise den Konsum von sogenannten "reinen Kohlenhydraten" und von sehr fettreichen Lebensmitteln einschränken. Problematisch sind hier strenge Reduktionsdiäten. Daher ist die Gewichtsreduktion im Rahmen der diätetischen Behandlung in der Therapie des Altersdiabetes meistens nicht von therapeutischem Erfolg gekennzeichnet, nämlich eine Gewichtsreduktion größeren Maßes herbeizuführen. In den vergangenen Jahrzehnten sind viele Anstrengungen gemacht worden, die theoretischen Grundlagen der Diabetesdiät immer wieder neu zu überdenken und die Diätbehandlung dem Wandel pathophysiologischer Erkenntnisse und klinischer Beobachtung anzupassen. Die Bedeutung der Diät und der diätetischen Beratung hat gerade im Bezug auf die Therapie des Altersdiabetes mit dem Ziel der Gewichtsreduktion bei starker Übergewichtigkeit im Rahmen einer optimalen Einstellung überragende Bedeutung. Die Mitarbeit des Patienten ist keine unumstößliche und selbstverständliche Voraussetzung, wenn man sich die Reaktion vor Augen hält, die die Einführung der oralen Antidiabetika hervorgerufen hat. Die Vorstellung vieler Patienten, diätetische Fehler durch eine Mehreinnahme von Tabletten oder selbständiger Regelung der Dosis ausgleichen zu können, ist weit verbreitet. Andererseits werden vom Arzt oft Voraussetzungen verlangt, die der Diabetiker einfach nicht mitbringt, nämlich das Verstehen und die Einsicht, die zu einer optimalen Kooperation führen würden. Einfache Verordnungen, Maßregelungen und Vorschläge stoßen oft nicht nur auf Widerstand, sondern provozieren ihn noch geradezu. Die Effektivität der Diätbehandlung hängt von sehr verschiedenen Faktoren ab: von einer sinnvollen und klaren Diätverordnung, von ausreichenden technischen Kenntnissen, von finanziellen und organisatorischen Möglichkeiten (MEHNERT 1961). Alle diese Faktoren müssen bei der Diätberatung berücksichtigt werden.

9. FRAGESTELLUNG

Die Entwicklung neuer oraler Antidiabetika, vor allem aus der Sulfonylharnstoffreihe, legt die Prüffrage nahe, ob unter Zusatzmedikation eine Verringerung des Insulinbedarfs oder insulinfreie Einstellung insulinierter Diabetiker des Erwachsenen- und Alterstyps möglich ist.

Die Frage analysierten wir an Hand der Krankenblattunterlagen von 203 insulinierten Diabetikern des Erwachsenen- und Alterstyps, die in der Zeit von August 1967 bis April 1969 in der Abteilung für Diabetesberatung der II. Medizinischen Klinik (damals unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Knick) der Universitätskliniken in Mainz in ambulanter Behandlung waren.

II. KRANKENGUT UND METHODE

In der Untersuchung, die den Zeitraum von August 1967 bis April 1969 umfaßt, wurden sämtliche primär und sekundär insuliniierten Diabetiker des Erwachsenen- und Alterstyps aus der Abteilung für Diabetesberatung der II. Medizinischen Poliklinik aufgenommen.

1. Erhebungsbogen

Für jeden Patienten wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz ein Fragebogen erstellt, der dann auf Lochkarten übertragen wurde. Die Datenkarte eines jeden Patienten enthält die Untersuchungsergebnisse von drei Untersuchungen, die aus der Ambulanzkarteikarte ausgewählt wurden.

- a) Aufnahmeuntersuchung (erste Untersuchung nach Einführung der Zentralkartei)
- b) Die Nachuntersuchung, bei der unter Zusatztherapie (orale Antidiabetika) die erste Insulinreduktion vorgenommen wurde (bei den Patienten, deren Insulindosis nicht reduziert werden konnte, wurden die Ergebnisse der Untersuchung zum Vergleich herangezogen, deren zeitlicher Abstand zur Voruntersuchung dem mittleren Zeitabstand der insulinreduzierten Patienten entsprach)
- c) Letzte Untersuchung zum Zeitpunkt der Erhebung (März/April 1969)

2. Bewertung der Einstellungsqualität

Für die Bewertung der Einstellungsqualität wurden für jeden Untersuchungstag drei Kriterien herangezogen:

- a) Nüchternblutzucker
- b) Postprandiale Blutzuckerwerte (als Halbtagesprofil)
- c) Tagesglukosurie

Der Blutzucker wurde enzymatisch bestimmt; die Harnzuckerbestimmung erfolgt quantitativ-polarimetrisch.

Nüchternblutzuckerwerte unter oder gleich 120 mg% wurden mit einem, solche über 120 mg% mit zwei Punkten bewertet. Postprandiale Blutzuckerwerte bis 180 mg% einschließlich wurden mit einem, höhere Werte mit zwei Punkten eingestuft. Bei einer Tagesglukosurie von 0 bis 5 g wurde ein Punkt, von sechs bis 15 g zwei Punkte, bei mehr als 15 g drei Punkte angerechnet. Durch Addition dieser Bewertungsmaßstäbe ergaben sich Einstellungsqualitäten

mit einer Variationsbreite von drei bis sieben Punkten.

Wobei folgende Bewertung zugrunde gelegt wurde:

3 Punkte 1 = sehr gut

4 Punkte 2 = gut

5 Punkte 3 = mäßig

6 Punkte 4 = schlecht

7 Punkte 5 = sehr schlecht

Die Einstufung nach Punktbewertung diente zur Erleichterung der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

3. Beurteilung des Körpergewichts

Zur Beurteilung der Gewichtsänderung bei den erfaßten Untersuchungen wurde der Gewichtsindex (Istgewicht/Sollgewicht) nach SCHALL (1968) berechnet. Die Werte für das Idealgewicht wurden aus der Tabelle der Metropolitan Life Insurance Company, Statistical Bulletin, verwendet.

Nach SCHALL liegt der Gewichtsindex bei Patienten mit

Normalgewicht bei 0,92 bis 1,10

leichter Fettleibigkeit von 1,11 bis 1,20

mittlerer Fettleibigkeit von 1,21 bis 1,50

schwerer Fettleibigkeit über 1,50

leichter Magerkeit von 0,80 bis 0,92

mittlerer Magerkeit von 0,65 bis 0,80

bei hochgradiger Magerkeit unter 0,65

4. Therapeutische Gruppierung des Krankengutes

Die Kartei umfaßt insgesamt 203 insuliniierte Patienten. Davon sind 127 Frauen und 76 Männer. Der jüngste Patient ist 31, der älteste 83 Jahre alt. Bei 171 Patienten wurde der Therapieversuch mit zusätzlichen oralen Antidiabetika vorgenommen. Von den restlichen 32 Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, waren fünf Krankenblattunterlagen unvollständig; diese wurden nicht in die Untersuchung miteinbezogen. Somit verblieb eine Gruppe von 27 Patienten, die ausschließlich mit Insulin behandelt wurden.

Die Einteilung des Krankengutes ergab nach der Fragestellung folgende vier Gruppen:

- Patients, deren Insulindosis unter oraler Zusatztherapie vollkommen reduziert werden konnte
- Patients, bei denen nur einer Verminderung (mehr als 8 E Insulin/die) der Insulindosis unter oraler Zusatztherapie erreicht werden konnte
- Patients, bei denen kein Rückgang des Insulinbedarfs unter oraler Zusatztherapie zu verzeichnen war
- Patients, die während des gesamten Beobachtungszeitraums nur mit Insulin behandelt wurden

5. Therapeutisches Vorgehen

Sämtliche oral zusatzbehandelten Patienten erhielten, mit Ausnahme von sechs Fällen, das orale Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe HB 419, zunächst in Monozusatztherapie, dann bei unzureichender Einstellungsqualität in Kombination mit Biguaniden. Als Zusatztherapie wurde stets eine Initialdosis von 5 mg HB 519 gegeben; bei gebesserter Einstellungsgüte oder Auftreten hypoglykämischer Äquivalente wurde die Insulindosierung um 4 bis 8 IE (Internationale Einheiten) pro die reduziert. War mit einer Dosissteigerung von HB 419 keine Besserung der Einstellungsgüte oder kein Auftreten hypoglykämischer Äquivalente zu erzielen, wurde eine zusätzliche Biguaniddosis zugefügt.

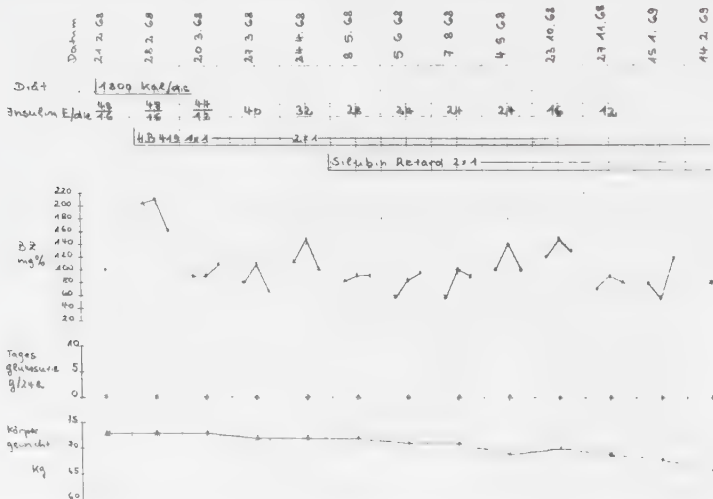


Abb. 2: Zur Veranschaulichung des therapeutischen Vorgehens bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen

Die diätetische Einstellung der Patienten erfolgte individuell, die Bemühungen um Aufklärung und Mitarbeit der Patienten trug der Bedeutung der Diät als Therapiefaktor Rechnung.

Im Rahmen der Diätetik erfolgte zunächst die Bestimmung der Körpergröße, des Körperbaus, dann die Bestimmung des Idealgewichts und schließlich die Festlegung der für das gefundene Idealgewicht erforderlichen Kalorienstufe. Danach wurde die Diätverordnung individuell unter Berücksichtigung der körperlichen Arbeit durch Zusatzkalorien aufgestockt. Die Zusatzkalorien variieren nach den verschiedenen beruflichen Beanspruchungen mit leichter, mittelschwerer und schwerer körperlicher Arbeit.

III. ERGEBNISSE

In dem genannten Zeitraum von August 1967 bis April 1969 wurden 171 primär oder sekundär insuliniierte Erwachsenen- und Altersdiabetiker in Mono- und Kombinationstherapie (Sulfonylharnstoffe/Biguanide) mit oralen Antidiabetika behandelt.

Die folgende Abbildung zeigt, daß bei 89 (52 %) dieser Patienten die Insulindosis reduziert und bei 41 (24 %) das Insulin vollkommen abgesetzt werden konnte. Bei den übrigen 41 (24 %) Patienten kam es nicht zu einem Rückgang des Insulinbedarfs.

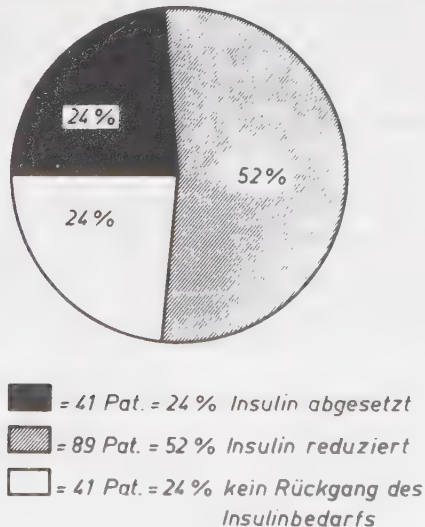


Abb. 3: 171 insuliniierte Erwachsenen- und Altersdiabetiker unter Medikation mit oralen Antidiabetika (Mono- u. Kombinationstherapie Sulfonylharnstoffe/Biguanide)

Bei elf Diabetikern der Gruppe von 27 Patienten, die ausschließlich mit Insulin behandelt wurden, konnte der Insulintagesbedarf reduziert werden, jedoch gelang es nicht, das Insulin völlig abzusetzen.

1. Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

(Gruppe a)

Von den 41 Patienten, deren Insulindosis ganz abgesetzt werden konnte, sind 14 (34 %) Männer und 27 (66 %) Frauen. Der älteste Patient war 75, der jüngste war 33 Jahre alt. Das mittlere Manifestationsalter lag bei 56,2 Jahren.

Die durchschnittliche Insulinreduktion beträgt 35,36 IE Insulin. Die niedrigste Insulinausgangsdosis liegt bei 12 IE Insulin, die höchste bei 72 IE Insulin.

(Gruppe b)

Von den 89 Patienten, deren Insulindosis reduziert werden konnte, waren 37 (42 %) Männer und 52 (58 %) Frauen. Der älteste Patient war 78 Jahre, der jüngste war 28 Jahre alt. Das mittlere Manifestationsalter lag bei 52,94 Jahren.

Die durchschnittliche Insulinreduktion betrug in dieser Gruppe 18,22 IE Insulin. Die niedrigste Reduktionsrate betrug 8 IE Insulin, die höchste 44 IE Insulin.

(Gruppe c)

Von den 41 Patienten, deren Insulinbedarf keinen Rückgang zeigte, waren 13 (32 %) Männer und 28 (68 %) Frauen. Der älteste Patient war 73 Jahre, der jüngste 34 Jahre alt. Das mittlere Manifestationsalter lag bei 50,31 Jahren.

(Gruppe d)

Von den 27 Patienten, die ohne orale Zusatztherapie behandelt wurden, waren 10 Männer und 17 Frauen. Der älteste Patient war 75, der jüngste war 42 Jahre alt. Das mittlere Manifestationsalter lag bei 53,4 Jahren. Bei den 11 insulinreduzierten Patienten lag die mittlere Reduktionsrate bei 11,2 IE Insulin. Die niedrigste Reduktionsrate lag bei 8 IE, die höchste bei 36 IE Insulin.

Die folgende Abbildung schlüsselt die Gruppe der 171 Patienten mit oraler Zusatztherapie unter Berücksichtigung des Manifestationsalters auf, wobei in den verschiedenen Manifestationsaltersstufen die Therapieerfolge durch Einwirkung der oralen Zusatztherapie berücksichtigt wurden. Die höchste Anzahl der vom Insulin abgesetzten Patienten fand sich in der Gruppe des Manifestationsalters zwischen dem 40. und 64. Lebensjahr. Von den Patienten, deren Insulinbedarf nur reduziert werden konnte, fand sich prozentual der größte Anteil in der Altersstufe über 65 Jahren.

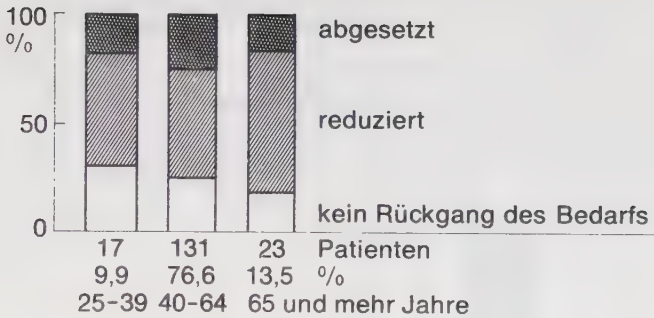


Abb. 4: Manifestationsalter des Diabetes mellitus von 171 insulinierten Erwachsenen- und Altersdiabetikern, die zusätzlich mit Sulfonylharnstoffen/Biguaniden behandelt wurden.

Von den 11 Patienten, die ausschließlich mit Insulin behandelt wurden und deren Tagesbedarf gesenkt werden konnte, befanden sich sieben in der Altersstufe zwischen 40 und 64 Jahren, drei Patienten waren jünger als 40, und nur einer war älter als 65 Jahre.

2. Insulinausgangsdosis

Die Insulinausgangsdosis der 171 Patienten bei der Aufnahmeuntersuchung zeigt die folgende Abbildung. Die überwiegende Anzahl von Patienten, deren Insulin ganz abgesetzt werden konnte, liegt zwar im Bereich von 20 bis 40 IE Insulin/die, doch auch bei Patienten mit einem Tagesbedarf von 60 bis 80 IE Insulin/die konnte die Insulinmedikation ganz abgesetzt werden. Dem Erfolg der oralen Zusatztherapie bei der Insulinreduktion im Bereich zwischen 60 und 100 IE steht jedoch auch eine Anzahl von Patienten gegenüber, die im Bereich der Insulinausgangsdosierung zwischen 20 und 40 IE pro Tag auf die orale Zusatzmedikation nicht ansprechen.

Insulinausgangsdosen von 171 Erwachsenen- u. Altersdiabetikern, die eine Zusatztherapie mit oralen Antidiabetika (HB 419/Biguanide) erhielten.

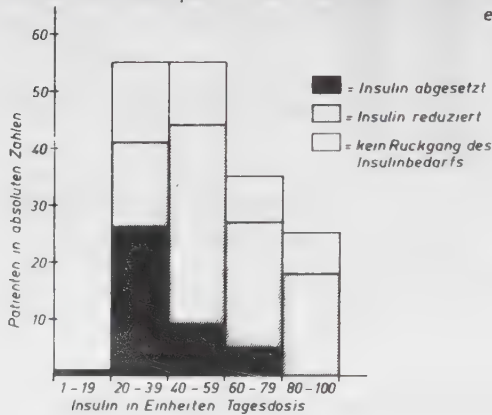


Abb. 5

Die Höhe des Insulintagesbedarfs der Patienten ohne orale Zusatztherapie liegt überwiegend zwischen 40 und 80 IE, wie die folgende Abbildung veranschaulicht. In diesem Bereich liegt auch die überwiegende Anzahl der Patienten, deren Insulintagesdosis reduziert werden konnte. Doch liegt die mittlere Reduktionsrate in dieser Gruppe mit 11,22 IE um fast die Hälfte niedriger als bei den insulinreduzierten Patienten mit oraler Zusatztherapie.

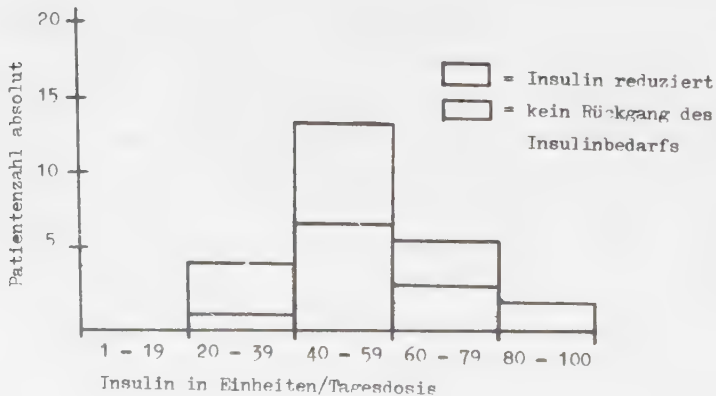


Abb. 6: Insulinausgangsdosierung von 27 Erwachsenen- und Altersdiabetikern, die mit Insulin ausnahmslos behandelt wurden.

3. Vorausgegangene Insulinbehandlungsdauer

In Abbildung 7 wird das Patientengut nach der Dauer der vorausgegangenen Insulinbehandlung aufgegliedert. Es umfaßt an Gruppen: bis zu zwei Jahren, zwischen zwei bis fünf Jahren, zwischen sechs und neun Jahren sowie zehn oder mehr Jahren. Der bestmögliche Erfolg einer oralen Zusatztherapie ist bei Patienten, die nicht länger als zwei Jahre mit Insulin behandelt wurden, zu erzielen. Auch bei wesentlich länger mit Insulin behandelten Patienten wird jedoch ein Rückgang des Insulinbedarfs beobachtet, der selbst bei Dauerinsulintherapie von zehn und mehr Jahren noch mit dem völligen Absetzen der Insulininjektion enden kann.

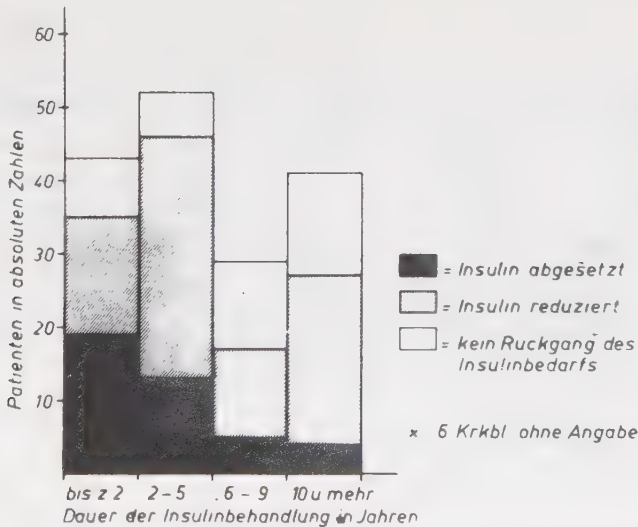


Abb. 7: Dauer der vorausgegangenen Insulinbehandlung bei 165^x Erwachsenen- und Altersdiabetikern, die eine Zusatztherapie mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe/Biguanide) erhielten.

Von den Patienten ohne orale Zusatzmedikation, deren Insulindosis reduziert werden konnte, lagen zwei mit einer Insulinbehandlungsdauer in einem Zeitraum unter zwei Jahren, fünf standen für zwei bis fünf Jahre unter Insulinmedikation, und vier Patienten benötigten Insulin zwischen sechs und neun Jahren. Kein Patient hatte eine Insulinbehandlungsdauer von mehr als zehn Jahren.

4. Einstellungsqualität

Die folgende Abbildung zeigt die Einstellungsqualität der 171 Patienten. Sie erfährt im Untersuchungszeitraum unter zusätzlicher oraler Medikation bzw. Substitution eine deutliche Tendenz zur Optimierung. Die Einstellungsqualität 3 als noch ausreichend gute Einstellung ist zusammen mit den guten und sehr guten Einstellungsqualitäten 1 und 2 oberhalb einer Null-Linie dargestellt. Man erkennt, daß die Gruppe der Patienten, bei denen Insulin im Laufe der Untersuchungszeit abgesetzt werden konnte, bei allen drei Untersuchungen am besten eingestellt war, was ja als Kriterium zur Reduktion vorausgesetzt wurde. Von diesen 41 Patienten gehören bei der Abschlußuntersuchung 39 (95 %) dem sehr guten, guten und befriedigenden Einstellungsbereich an.

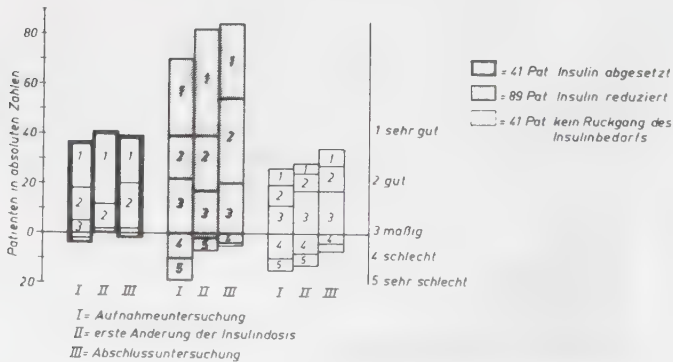


Abb. 8: Einstellungsqualität von 171 insuliniierten Erwachsenen- und Altersdiabetikern unter Zusatztherapie mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe/Biguanide)

Auch sieht man, daß die Einstellungsqualität bei den zweiten und dritten Untersuchungen gegenüber der Aufnahmeuntersuchung gebessert ist. Aus der Gruppe der 89 Patienten, die Insulin reduzierten, aber am Ende der Beobachtungszeit noch nicht absetzen konnten, finden wir bei der Aufnahmeuntersuchung 70 (79 %) mit den Einstellungsqualitäten 1 bis 3. Die Einstellungsqualität ist bei den späteren Untersuchungen deutlich gebessert; bei den

Abschlußuntersuchungen sind 84 (94 %) Patienten sehr gut, gut und befriedigend kompensiert. Die Tatsache, daß auch in der nicht reduzierten Gruppe sehr gute und gute Einstellungen vorkamen, ermöglichte trotzdem keine Reduktion (Zwischenversuche). Die Einstellungsqualität bei der Aufnahmeuntersuchung von 9 der 11 insuliniierten Patienten ohne orale Zusatztherapie liegt im Bewertungsbereich 1 bis 3. Bei der dritten Untersuchung ist die Einstellungsqualität aller 11 Patienten 1 bis 3. Die Skala der Einstellungsqualität der 16 Patienten, bei denen die Insulindosis nicht reduziert wurde, reicht von 1 bis 6 und zeigt auch keine Änderung während des gesamten Beobachtungszeitraums.

5. Gewichtsreduktion, Einteilung der Patienten jeder Gruppe in Gewichtsklassen - Änderung des Gewichts während des Beobachtungszeitraums

Die Berechnung des Gewichtsindex nach SCHALL (Istgewicht/Sollgewicht) wurde bereits oben beschrieben. In den folgenden Tabellen wird für jede Gruppe der Gewichtsindex der ersten und letzten Untersuchung verglichen.

Gruppe a) (Insulin ganz abgesetzt)

Gewichtsindex					
	0,92 - 1,10	1,11 - 1,20	1,21 - 1,50	über 1,50	Σ
Anzahl d. Pat. bei d. I Unters.	3	7	22	9	41
%	7	17	54	23	100
Anzahl d. Pat. bei d. II Unters.	3	10	19	9	41
%	7	25	45	23	100

Tabelle 3: Gewichtsverhalten der 41 Patienten, deren Insulinbedarf ganz abgesetzt werden konnte

Bei Patienten, die nach Absetzen des Insulins nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigt sich, daß bei optimaler Diabeteseinstellung eine Gewichtsreduktion erreicht werden kann, wobei natürlich ein Vergleichskollektiv fehlt, um diese klinische Beobachtung skeptisch zu überprüfen.

Gruppe b) (Insulindosis reduziert unter oraler Zusatztherapie)

		Gewichtsindex				
		0,92 - 1,10	1,11 - 1,20	1,21 - 1,50	über 1,50	Σ
Anzahl d. Pat.						
bei d.I. Unters.		12	10	39	28	89
%		15	11	44	30	100
Anzahl d. Pat.						
bei d.III. Unters.		15	13	34	27	89
%		17	15	38	30	100

Tabelle 4: Gewichtsverhalten der 89 Patienten, deren Insulinbedarf reduziert werden konnte

Auch bei diesen Patienten, bei denen unter oraler Zusatztherapie die Insulindosis reduziert werden konnte, zeigte sich eine Verschiebung des Körpergewichts zugunsten der niedrigen Gewichtsindexbereiche.

Gruppe c) (orale Zusatzmedikation ohne Insulinreduktion)

		Gewichtsindex				
		0,92-1,10	1,11-1,20	1,21-1,50	über 1,50	Σ
Anzahl d. Pat. bei d.1. Inters.		7	5	10	19	41
%		17	13	24	46	100
Anzahl d. Pat. bei d.3. Unters.		7	6	14	14	41
%		17	15	34	34	100

Tabelle 5: Gewichtsverhalten der 41 Patienten ohne Insulinreduktion unter oraler Zusatzmedikation

In dieser Gruppe zeigte sich zwar keine Verschiebung in den niedrigen Gewichtsindexbereichen, jedoch konnte in fünf Fällen in der dritten Untersuchung eine Einstufung in den mittleren Gewichtsindexbereich beobachtet werden, während diese fünf Patienten bei der ersten Untersuchung im höchsten Bereich einzustufen waren.

Gruppe d) (insulinierte Diabetiker ohne orale Zusatztherapie)

	0,92-1,10	1,11-1,20	1,21-1,50	über 1,50	Σ
Anzahl d. at. bei d. 1. Unters.	3	6	13	5	27
%	11	21	48	20	100
Anzahl d. at. bei d. 3. Unters.	3	6	13	5	27
%	11	21	48	20	100

Tabelle 6: Gewichtsverhalten der 27 Patienten, die Insulin ohne orale Zusatztherapie erhielten

In der Gruppe der Patienten, die während des gesamten Untersuchungszeitraums nur mit Insulin behandelt wurden, hat sich - wie aus der Tabelle zu entnehmen ist - keine Änderung des Gewichtsindex ergeben.

Die Aufteilung des Patientengutes zur Frage der Gewichtsänderung nach dem Gewichtsindex zeigt nur größere Gewichtsschwankungen an. Deshalb ist die folgende Abbildung des Gewichtsverhaltens der Patienten aus den Gruppen a - c gesondert dargestellt, wobei die mengenmäßige Änderung des Gewichts unberücksichtigt bleibt und das Patientengut für jede einzelne Gruppe nach Abnahme, Konstanz oder Zunahme des Gewichts aufgegliedert ist.

Von den Patienten, bei denen Insulin abgesetzt werden konnte, haben 28 (68 %) an Gewicht abgenommen. Bei den insulinreduzierten Fällen nahmen 49 (55 %) ab; der prozentual geringste Anteil, nämlich 20 Patienten (49 %) mit Gewichtsreduktion gehört in die Gruppe c, in der es zu keinem Rückgang des Insulinbedarfs kam.

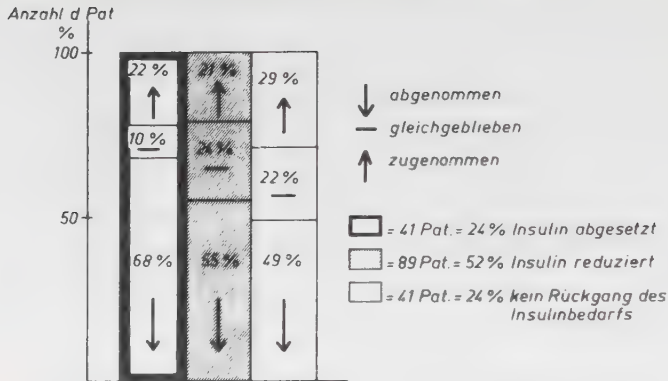


Abb. 9: Gewichtsverhalten bei 171 insulinisierten Erwachsenen- und Altersdiabetikern unter Zusatztherapie mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe/Biguanide)

6. Orale Mono- und Kombinationstherapie

Eine gesonderte Betrachtung der 41 Patienten, bei denen Insulin unter Sulfonylharnstoff-mono- oder Biguanidkombinationstherapie abgesetzt werden konnte, zeigt Tabelle 7. Keiner der völlig insulinreduzierten Patienten wurde mit Biguanidmonotherapie behandelt. Die größte Zahl der Fälle sprach auf die Kombinationstherapie an, darunter vier Fälle, die zuvor immerhin zehn und mehr Jahre Insulin erhalten hatten.

	SH Mono	Big Mono	SH + Big Komb.	gesamt
bis zu 2 J.	6	-	13	19
2 - 5 J.	5	-	8	13
6 - 9 J.	1	-	4	5
10 J. u. mehr	-	-	4	4
gesamt	12	0	29	41

Tabelle 7: 41 Patienten aufgegliedert nach Dauer der vorausgegangenen Therapie in Jahren, bei denen unter SH- oder SH+ Biguanid-Therapie Insulin abgesetzt werden konnte

IV. DISKUSSION

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß bei primär und sekundär insuliniierten Diabetikern des Erwachsenen- und Alterstyps die Indikationsstellung für die Insulintherapie nach dem Erscheinen neuer, potenter oraler Antidiabetika überprüft werden muß.

Die Reduktion des Insulintagesbedarfs und in noch stärkerem Maße das Absetzen des Insulins bei einem großen Teil des Patientengutes, auch bei hohen Insulindosen, können auf die intensive Diätinstruktion und den gezielten Einsatz der oralen Antidiabetika als Monotherapie mit HB 419 (Euglucon) oder Kombinationstherapie, bestehend aus HB 419 und Biguanidderivaten (Silubin, Redul), zurückgeführt werden.

Die erhaltenen Erfahrungen stehen im Einklang mit den von MEHNERT, KARG (1969), sowie mit den von SCHÖFFLING (1968) und BEYER et al. (1971) publizierten Befunden.

Ebenso wie die Untersuchungsergebnisse von KUNKEL et al. (1972) unterstützen auch die Ergebnisse dieser Untersuchung das Konzept, daß die Behandlung Übergewichtiger, mit einer diabetischen Stoffwechselstörung Belasteter, primär gegen die Fettsucht selbst gerichtet sein muß.

Die Gruppe der 27 Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, zeigt die Grenzen der Therapiemöglichkeit, die durch die Mitarbeit des einzelnen Diabetikers gesetzt werden. In diesem Kollektiv kam es sowohl bei der Einstellungsqualität als auch bei der Insulinreduktion, sowie bei der Gewichtsreduktion zu keiner wesentlichen Besserung. Bemerkenswert ist die Verbesserung der Einstellungsqualität im Laufe des Untersuchungszeitraums für die restlichen 171 Patienten. Selbst in jener Gruppe, deren Insulinbedarf nicht reduziert werden konnte, da zwischenzeitliche Verschlechterung der Stoffwechsellage die Insulinausgangsdosis erforderlich machte.

Ebenso wie bei einem großen Teil der Patienten beobachtete Gewichtsreduktion ist dies wohl überwiegend auf die intensive und wiederholt durchgeführte diätetische Beratung zurückzuführen. Die auffälligste Gewichtsreduktion fand sich bei den Diabetikern, deren Insulinbedarf durch Substitution mit oralen Antidiabetika beseitigt werden konnte; wobei natürlich das Gewichtsverhalten auch das therapeutische Vorgehen mitbestimmt haben mag. Dies steht im Einklang mit der Erfahrung, daß gerade bei übergewichtigen Altersdiabetikern eine nichtinduzierte Insulintherapie die Gewichtszunahme erheblich fördert (MEHNERT et al. 1968).

Daraus ergibt sich für die Einstellung des adipösen Altersdiabetikers die Forderung, daß natürlich in Abhängigkeit von jedem einzelnen Fall, der Weg von der strikten Diät und damit der Gewichtsreduktion, zur oralen Mono- und Kombinationstherapie bis zur unumgänglichen Insulinbehandlung beschritten wird.

Die aufgezeigte Art der vielfach nicht indizierten Insulinbehandlung bei Diabetesfällen des Erwachsenen- und Alterstyps veranschaulicht, daß unter exogener Insulinwirkung bei solchen Patienten ein Gewichtsrückgang nicht zu erzielen ist, da eine anhaltende Insulinmastkur betrieben wird, aus deren circulus vitiosus der Patient nicht ohne zusätzliche ärztliche Hilfe herausgeführt werden kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird an Hand von Krankenblattunterlagen von 203 Erwachsenen- und Altersdiabetikern der ambulanten Diabetesberatung der Poliklinik der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz, die Frage einer möglichen Insulinreduktion unter Berücksichtigung optimaler Einstellungsqualität untersucht. 171 von 203 primär oder sekundär mit Insulin behandelten Diabetikern wurden einem Behandlungsversuch im Sinne einer zusätzlichen Verabreichung von oralen Antidiabetika in Form der Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff HB 419 (Euglucon) oder der Kombinationstherapie dieses Präparates mit Biguanidderivaten (Silubin, Redul) unterzogen. Bei den übrigen 32 Diabetikern konnte der Versuch, die Insulindosis durch Zugabe von oralen Antidiabetika zu senken, nicht durchgeführt werden, da im überwiegenden Teil der Fälle nicht mit der entsprechenden Mitarbeit dieser Patienten in Bezug auf Einhalten der Diätvorschläge und der allgemeinen Lebensführung gerechnet werden konnte. Außerdem waren fünf Krankenblätter dieser Gruppe nicht vollständig, da diese Patienten dem vereinbarten Untersuchungstermin ferngeblieben waren.

Bei 89 (52 %) der 171 Patienten mit oraler Zusatztherapie war es möglich, eine beträchtliche Einsparung der Insulindosis zu erreichen; bei 41 (24 %) der Fälle konnte das Insulin ganz abgesetzt werden. Bei weiteren 41 (24 %) Patienten konnte man keine Verminderung des Insulinbedarfs feststellen. Bei allen Patienten dieser drei Gruppen konnte eine Verbesserung der Einstellungsqualität der Stoffwechsellage im Verlauf des Untersuchungszeitraums beobachtet werden.

Die Reduktion des Körpergewichts konnte man in größerem Ausmaß bei jener Gruppe erreichen, die ausschließlich ohne Insulin reguliert wurde. Demgegenüber waren keine Veränderungen im Gewichtsverhalten wie auch in der Einstellungsqualität bei dem Kollektiv der Diabetiker ohne orale Zusatztherapie zu verzeichnen.

Der Rückgang des Insulinbedarfs ist nicht nur auf niedrigere Insulindosen beschränkt. So liegt das Mittel für die Insulinreduktion bei den Patienten, deren Insulintherapie ganz abgesetzt werden konnte, bei 35,36 IE/die, wobei die höchste Reduktionsrate bei 72 IE/die liegt.

In der Gruppe, die nur einen Rückgang im Insulinbedarf aufwies, liegt die mittlere Insulinreduktion bei 18,22 IE/die; die höchste Reduktionsrate beträgt 44 IE/die.

Zu der Frage der vorausgegangenen Dauer der Insulinbehandlung ergab sich in der Gruppe der 41 Patienten, deren Insulin ganz abgesetzt werden konnte, daß die Insulinvorbehandlung immerhin bei 4 Patienten 10 und mehr Jahre gedauert hatte.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. APPELS, A., R. KATTERMANN, H. PROSCHEK et al.:
Untersuchung über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin, sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern.
Diabetologia 4, 210-220 (1968)
2. BANTING, F.G., C.H. BEST:
The International Secretion and Pancreas.
J. Lab. clin. Med. 7, 251 (1922)
3. BANTING, F.G., C.H. BEST:
Pancreatic Extracts.
J. Lab. clin. Med. 7, 464 (1922)
4. BECKMANN, R.:
Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 19, 628-633 (1969)
5. BERGER, W.:
Die Behandlung des Diabetes mellitus mit peroralen Antidiabetika.
Ther. Umsch. 24, 318-326 (1967)
6. BERINGER, A., G. GEYER, H. MÖSSLACHER et al.:
Die Wirkung von Buformin auf den Leberstoffwechsel.
In: Oberdisse, K., Daweke, H., Michael, G.,
2. Internationales Biguanid-Symposium am 5. u. 6. Mai 1967
in Düsseldorf.
S. 98-103, Stuttgart 1968
7. BERTRAM, F., E. BENDFELDT, H. OTTO:
Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55).
Dtsch. med. Wschr. 80, 1445-1460 (1955)
8. BERTRAM, F., E. BENDFELDT, H. OTTO:
Derzeitiger Stand der oralen Diabetesbehandlung.
Schweiz. med. Wschr. 87, 24-33 (1957)
9. BERTRAM, F., H. OTTO:
Die Zuckerkrankheit.
5. Auflage Stuttgart 1963
10. BEYER, J., W. EWALD, W. KUNKEL et al.:
Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin.
Dtsch. med. Wschr. 96, 728-733 (1971)

11. BORNSTEIN, J., R.D. LAWRENCE:
Two Types of Diabetes Mellitus, with and without
Available Plasma Insulin.
Brit. med. J. 1, 732-736 (1951)
12. BRATUSCH-MARRAIN, A.:
Cholosulin und perorale Diabetesbehandlung.
Münchn. med. Wschr. 77, 73 (1930)
13. BUTTERFIELD, W.M.J.:
The Action Biguanide on the Peripheral Tissue.
In: Oberdisse, K., Daweke, H., Michael, G.:
2. Internationales Biguanid-Symposium am
5. und 6. Mai 1967 in Düsseldorf.
S. 33-42 Stuttgart 1968
14. CERASI, E., R. LUFT:
Plasma Insulin Response to Glucose Infusion in Healthy
Subjects and in Diabetes Mellitus.
Acta endocr. (Kbh) 55, 278-304 (1967a)
15. CERASI, E., R. LUFT:
Insulin Response to Glucose Infusion in Diabetic and
Non-Diabetic Monozygotic Twinpairs. Genetic Control
of Insulin Response?
Acta endocr. (Kbh) 55, 330-345 (1967b)
16. CONSTAM, G.R.:
Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus.
Northw. Med. (Seattle) 56, 919-929 (1957)
17. CONSTAM, G.R.:
Leitfaden für Zuckerkrankte.
6. Auflage Schwabe u. Co., Basel/Stuttgart 1966
18. CREUTZFELDT, W., H. FINTER:
Blutzucker und histologische Veränderungen nach
D 860 bei normalen Kaninchen.
Dtsch. med. Wschr. 81, 892-896 (1956)
19. CREUTZFELDT, W., H. SÜTTERLE:
Recherches expérimentales sur le mécanisme d'action
des sulfonamides hypoglycémisants.
Ann. endocr. (Paris) 18, 184 (1957)
20. CREUTZFELDT, W., H.D. SÖLING:
Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen
Grundlagen.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 15, 1-213 (1960)
21. CZYZYK, A., J. LAWECKI, J. SADOWSKI et al.:
Effect of Biguanides on Intestinal Absorption of Glucose
Diabetes
17, 492-498 (1968)

22. DOST, F.H., E. GLADTKE, M. v. HATTINGBERG et al.:
Biokinetische Normwerte bei der intravenösen
Glucosebelastung.
Klin. Wschr. 46, 503-505 (1968)
23. ENDERS, W.:
Behandlung des adipösen Altersdiabetikers mit
Silubin retard.
Münch. med. Wschr. 105, 1063-1068 (1966)
24. EHRHART, G.:
Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende
Substanzen.
Naturwissenschaften 43, 93-96 (1956)
25. ELLENBERG, M.:
Diabetic Nephropathy without Manifest Diabetes.
Diabetes 11, 197-201 (1962)
26. FALTA, W.:
Die Zuckerkrankheit
3. Auflage Urban und Schwarzenberg,
Berlin-Wien 1944
27. FERNER, H.:
Das Inselsystem des Pankreas
Stuttgart 1952
28. FRANKE, H., J. FUCHS:
Ein neues antidiabetisches Prinzip;
Ergebnisse klinischer Untersuchungen.
Dtsch. med. Wschr. 40, 1449-1452 (1955)
29. FROESCH, E.R., H. BÜRGI, P. BALLY et al.:
Insulin Inhibition of Spontaneous Adipose Tissue
Lipolysis and Effects upon Fructose and Glucose
Metabolism.
Molec. Pharmacol. 1, 280-296 (1965)
30. FUSSGÄNGER, R., R. GOBERNA, P. JAROSCH et al.:
Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von
HB 419 und Tolbutamid auf die Insulinsekretion am
isolierten perfundierten Pankreas der Ratte.
In: HB 419 Tegernsee-Konferenz über das neue orale
Antidiabetikum HB 419
27. - 29. Januar 1969 S. 52-53
Medizinische Forschungsabteilungen der Farbwerke
Hoechst AG und Boehringer Mannheim GmbH
31. GARCIA, M.J., T. GORDON, J. MCNAMARA et al.:
Morbidität und Mortalität bei Diabetikern in einer
allgemeinen Bevölkerung.
16 Jahre Langzeiterfahrung in der Framingham-Studie.
Diabetes 19, Suppl. 1, 375 (1970)

32. GEPTS, W., J. CHRISTOPHE, R. BELLENS:
Etude expérimentale de l'action du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé; modifications morphologiques et en particulier pancréatiques
Ann. endocr. (Paris) 17, 277-290 (1956)
33. GLATZEL, H.:
Richtlinien für die Deckung des Nährstoffbedarfs.
Frankfurt/M. 1967
34. GRÄFE, E.:
Die Bedeutung der richtigen Behandlung der Zuckerkrankheit für normale Berufsausübung und für die Lebensdauer.
Wien. klin. Wschr. 66, 933-937 (1954)
35. GRODSKY, G.M., J.H. KARAM, F.C. PAVLATOS et al.:
Reduction by Phenformin of Excessive Insulin Levels after Glucose Loading in Obese and Diabetic Subjects.
Metabolism 12, 278-286 (1963)
36. HAGEDORN, H.C., B. NORMAN JENSEN, N.B. KRARUP:
Protamine insulinate.
J. Amer. med. Ass. 106, 177-180 (1936)
37. HEDON, E.:
Greffe sous-cutanée du pancréas; ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique.
Gaz. méd. Paris 1, 386 (1892)
38. JAHNKE, K.:
Diätbehandlung bei unkompliziertem Diabetes mellitus.
Dtsch. Ärztebl. 62, 100-105 (1965)
39. JÖRGENSEN, G.:
Zur Genetik des idiopathischen Diabetes mellitus.
Dtsch. med. J. 17, 609-616 (1966)
40. JÖRGENSEN, G.:
Genetik des Diabetes mellitus.
Therapiewoche 20, 1476-1483 (1970)
41. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Stuttgart 1964
42. KATSCH, G.:
Erhaltung der Arbeitsfähigkeit des Zuckerkranken.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 52, 71-78 (1940)
43. KESTERMANN, E.:
Unsere Erfahrungen mit dem peroralen Insulin Chlosulin (Pharmagans).
Dtsch. med. Wschr. 56, 356 (1930)
44. KNICK, B.:
Diabetes Diagnostik
Studienreihe Boehringer-Mannheim,
Mannheim 1967

45. KNICK, B.: Aktuelle Probleme der Fettleber.
Dtsch. med. J. 19, 389-394 (1968)
46. KNICK, B.: Über die Ursachen und Entstehung der
Zuckerkrankheit.
Der Diabetiker 18, 295-308 (1968 a)
47. KNICK, B.: Vergleichende Biguanid-Therapiestudie bei
Adipositas, nichtalkoholischer Leberverfettung
und latentem asymptomatischen Diabetes vom
Alterstyp.
In: Oberdisse, K., Daweke, H., Michael, G.:
2. Internationales Biguanid-Symposium am
5. und 6. Mai 1967 in Düsseldorf
S. 104-106 Stuttgart 1968 b
48. KNICK, B.: Rehabilitation bei Diabetes mellitus.
Sonderdruck aus: Ärzteblatt Rheinland-Pfalz
Ausgabe 1. Dez. 1968 c
Verlag Kirchheim u. Co. GmbH, Mainz
49. KRACHT, J., C. v. HOLT, L. v. HOLT:
Morphologische Befunde zur Wirkungsweise oraler
Antidiabetika.
Endokrinologie 34, 129-146 (1957)
50. KRAHL, M.E., J.C. PENHOS, A. KRAEMER:
Effects of Insulin on the Protein Metabolism
of Liver.
In: Leibel, B.S., Wrenshall, G.A.:
On the Nature and Treatment of Diabetes Excerpta
Medica Foundation S. 92-100
Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/
Buenos Aires 1965
51. KUNKEL, W., E. HAUPT, A. FRÖHLICH et al.:
Der Einfluß einer Gewichtsreduktion auf Verlauf
und Behandlung des Erwachsenenendabetes.
Med. Welt (Berl.) 23, 679-682 (1972)
52. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart 1967
53. LANGDON, R.G., D.R. WEAKLEY:
Influence of Hormonal Factors and of Diet upon
Hepatic Glucose-6-Phosphatase Activity.
J. biol. Chem. 214, 167-174 (1955)

54. LAZARUS, S.S., B.W. VOLK:
Effect of Diabetogenic Hormones on Blood Sugar
and Pancreas Sulfonylureas Treated Animals.
Endocrinology 66, 702-711 (1960)
55. LAZARUS, S.S., B.W. VOLK:
The Pancreas in Human and Experimental Diabetes.
Grune and Stratton, New York/London 1962
56. LEVINE, R.:
Status of the Glucose Transport of Diabetes
Excerpta Medica Foundation S. 250-257
Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/
Buenos Aires 1965
57. LIPPMANN, H.-G., I. SCHILLING:
Klinische Anwendung der Biguanide beim
Diabetes mellitus.
Z. ges. inn. Med. 23, 220-223 (1968)
58. LOUBATIERES, A.:
Etude expérimentale chez le chien des accidents
nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoglycémie
prolongée provoquée par le sulfaisopropyl-thiodiazol,
43^e Congrès méd. alién. neurol. de France,
Montpellier 1942
Ed. Masson et Cie., Paris 1942
59. LOUBATIERES, A.:
Relations de mécanisme de l'action hypoglycémisante
du p-aminobenzène-sulfamidoisopropyl-thiodiazol
(2256 RP).
C.R. Soc. Biol. (Paris) 138, 766 (1944)
60. MACLEAN, N., R.F. OGILVIE:
Quantitative Estimation of Pancreatic Islet
Tissue in Diabetic Subjects.
Diabetes 4, 367-376 (1955)
61. MANCHESTER, K.L.: Insulin and Protein Metabolism in Muscle. In:
Leibel, B.S. und Wrenshall, G.A.:
On the Nature and Treatment of Diabetes *Excerpta
Medica Foundation* S. 101-117
Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/
Buenos Aires 1965
62. MARTIN, D.B., A.E. REYNOLD, Y.M. DAGENAIS:
An Assay for Insulin-Like Activity Using Rat
Adipose Tissue.
Lancet 2, 76-77 (1958)
63. MEHNERT, H., W. SEITZ:
Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden
Biguanid DBI.
Münch. med. Wschr. 100, 1056-1059 (1958)

64. MEHNERT, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit oralen Antidiabetika vom Typ der Biguanide.
Fortschr. Med. 82, 277-282 (1964)
65. MEHNERT, H., H. KUHLMANN, M. HASLBECK:
Neue pathogenetische Erkenntnisse und Therapie des Diabetes mellitus.
Fortschr. Med. 86, 349-352 (1968)
66. MEHNERT, H., E. KARG:
Glybenclamid (HB 419): ein neues orales Antidiabetikum der Sulfonylharnstoff-Reihe.
Dtsch. med. Wschr. 94, 819-824 (1969)
67. MEHNERT, H.: Zur diätetischen Behandlung des Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1469-1473 (1961)
68. MEHNERT, H., H. SEWERING, W. REICHSTEIN et al.:
Früherkennung des Diabetes mellitus in München.
Dtsch. med. Wschr. 14, 163-169 (1969a)
69. MEHNERT, H.: Differentialtherapie mit oralen Antidiabetika.
Internist 12, 468-475 (1971)
70. MERING, J.v., O. MINKOWSKI:
Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.
Cbl. klin. Med. 10, 393 (1889)
71. MINKOWSKI, O.: Untersuchung über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas.
Leipzig 1893
72. MÖLLER, K.: Behandlung der diabetischen Fettleber mit Buformin.
Med. Klin. 62, 1873-1879 (1967)
73. MOORHOUSE, J.A., G.R. GRAHAME, N.J. ROSEN:
Relationship between Intravenous Glucose Tolerance and the Fasting Blood Glucose Level in Healthy and in Diabetic Subjects.
J. clin. Endocr. 24, 143-159 (1964)
74. Nomenklatur-Vorschriften der World-Health-Organisation
in: Manuel of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, 1955 Revision, Geneva, World-Health-Organisation, Vol. 1, p. 393
zitiert nach Knick, B.:
Diabetes Diagnostik
Studienreihe Boehringer-Mannheim,
Mannheim 1967

75. NOORDEN, C. von, G. EMBDEN:
Einige Probleme des intermediären Stoffwechsels,
Zbl. ges. Physiol. Pathol. Stoffw. 1, 1-5 (1906)
76. OBERDISSE, K., K. JAHNKE:
Die Ernährung im Alter,
Internist (Berlin) 3, 156-164 (1962)
77. PEREIRA, V.G., B.L. WAJCHENBERG, J. SHNAIDER:
Mechanism of Action of Phenethylbiguanide in
Normal Subjects,
Diabetes 16, 302-305 (1967)
78. PETREN, K.:
Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle.
Ergebn. inn. Med. 28, 92 (1925)
79. PETREN, K.:
Zur Frage der Behandlung von schwerem Diabetes.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 34, 363-372 (1922)
80. PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, F. HEUBEL:
Die Bedeutung der einmaligen Tablettenbelastung für
die Indikationsstellung der oralen Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1544-1551 (1957)
81. PFEIFFER, E.F., M. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT et al.:
Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epidyd-
malen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter
Glukose.
II. Experimentelle und klinische Erfahrungen,
Klin. Wschr. 37, 1239-1245 (1959)
82. PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, R. ZIEGLER:
Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epidyd-
malen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter
Glukose.
IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechsel-
gesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter
Belastung mit Glykose, Sulfonylharnstoffen und mensch-
lichem Wachstumshormon, ein Beitrag zur Pathogenese
des menschlichen Altersdiabetes.
Klin. Wschr. 39, 415-426 (1961)
83. PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, K. SCHÖFFLING:
Die orale Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen
unter dem Aspekt des endokrinen Defekts beim Alters-
diabetes.
Chemotherapie 2, 283-327 (1961 b)
84. PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT:
Aktuelle Probleme der Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2290-2298 (1962)

85. PFEIFFER, E.F., K. SCHÖFFLING, H. DITSCHUNEIT:
Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetika.
Die blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe und
Sulfonamide.
In: Pfeiffer, E.F.:
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. 1 J.F. Leh-
manns Verlag, München 1969
86. RAPTIS, S., R.N. RAU, K.E. SCHRÖDER et al.:
Die Dynamik der Insulinsekretion nach wiederholter
Gabe von Glukose, Tolbutamid und HB 419 bei Stoff-
wechselgesunden und Diabetikern.
In: HB 419 Tegernsee-Konferenz über das neue orale
Antidiabetikum HB 419
27. - 29. Januar 1969 S. 79-81
Medizinische Forschungsabteilungen der Farbwerke
Hoechst AG und Boehringer Mannheim GmbH
87. RAUSCH-STROOMANN, J.G., J. KRACHT:
Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanis-
mus von N₁-Sulfanilyl-N₂-N-Butylcarbanid (Nadisan)
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 518-520 (1956)
88. RENOLD, A.E., O.B. CROFFORD, H. BÜRGEL et al.:
Insulin and the Metabolism of Adipose Tissue.
In: Leibel, B.S., Wrenshall, G.A.:
On the Nature and Treatment of Diabetes
Excerpta Medica Foundation
Amsterdam/New York/London/Milan/Tokyo/
Buenos Aires 1965
89. RENOLD, A.E., J. STEINKE:
Studies with Measurements of Insulin-Like Activity
(ILA) im Serum.
In: Fortschritte der Diabetesforschung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
90. REINWEIN, H., H. BERTELHEIMER:
Endokrine Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.
In: Denning, H.:
Lehrbuch der Inneren Medizin Band I
Stuttgart 1966
91. ROBBERS, H. et al.:
Praktische Diabetologie
Grundlagen Therapeutische Praxis
Betreuung des Diabetikers
München-Gräfelfing 1969
92. ROSENFELD, G.:
Eiweißkörper und Leberverfettung.
Berl. klin. Wschr. 47, 1268-1272 (1910)

93. SALANS, L.B., J.L. KNITTLE, J. HIRSCH:
The Role of Adipose Cell Size and Adipose Tissue
Insulin Sensitivity in the Carbohydrate Intolerance
of Human Obesity.
J. clin. Invest. 47, 153-165 (1968)
94. SANDRITTER, W., U. BECKER, D. MÜLLER et al.:
Histochemische Untersuchungen zur Frage der Funktion
der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln nach Stimu-
lierung mit D 860.
Endokrinologie 37, 193-217 (1959)
95. SCHALL, H., A. HEISLER:
Nahrungsmittel-Tabellen
München 1968
96. SCHENK, E.G., C.H. MELLINGHOFF:
Der Diabetes mellitus als Volkskrankheit und seine
Beziehung zur Ernährung.
Darmstadt 1960
97. SCHÖFFLING, K.:
Orale Antidiabetika.
Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 21, 269-285
(1962)
98. SCHÖFFLING, K.:
Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und
Biguaniden.
Therapiewoche 18, 11-16 (1968)
99. SCHÖFFLING, K.:
Indikationen und Nebenwirkungen der oralen Diabetes-
therapie.
Ref. 6, Kongreß der deutschen Diabetes-Gesellschaft
13. - 15. Mai 1971 Düsseldorf
zitiert nach Mehnert, H.:
Differentialtherapie mit oralen Antidiabetika.
Internist (Berl.) 12, 468-475 (1971)
100. SEARLE, G.L., R.R. CAVALIERI:
Glucose Kinetics before and after Phenformin in
the Human Subject.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 734-742 (1968)
101. SIMPSON, N.E.:
Multifactorial Inheritance; a Possible Hypothesis
for Diabetes.
Diabetes 13, 462-471 (1964)
102. SIMPSON, N.E., A. BENEDETTI, G.M. GRODSKI et al.:
Early Phase of Insulin Release.
Diabetes 17, 684-692 (1968)

103. STAHL, J., M. DORNER:

Activité insulínique et glucagonique d'extraits de
pancréas provenant de chiens traités par du BZ 55.
Ann. endocr. (Paris) 18, 258-259 (1957)

104. STAUB, H.:

Über Synthalin.
Schweiz. med. Wschr. 57, 1141-1142 (1928)

105. STÖTTER, G., E. SCHÜTTE:

Verlaufsformen des Diabetes nach langjährigen Erfah-
rungen einer Diabetikerfürsorge.
Z. klin. Med. 135, 756-775 (1939)

106. TRANQUADA, R.E., C. KLEEMAN, J. BROWN:

Some Effects of Phenylbiguanide on Human Hepatic
Metabolism as Measured by Hepatic Vein Catheterization.
Diabetes 9, 207-214 (1960)

107. VALLANCE-OWEN, J., B. HURLOCK, N.W. PLEASE:

Plasma-Insulin Activity in Diabetes Mellitus Measured
by Rat Diaphragm Technique.
Lancet 2, 583-587 (1959)

108. VOLK, B.W., S.S. LAZARUS:

Pathogenesis of Orinase-Induced Beta-Cell
Degranulation.
Diabetes 7, 125-128 (1958)

109. VONKENNEL, J., J. KIMMIG:

Versuche und Untersuchungen mit neuen Sulfonamiden.
Klin. Wschr. 20, 2-8 (1941)

110. WILLIAMSON, J.R., P.E. LACY, J.W. GRISHAM:

Ultrastructural Changes in Islets of the Rat Produced
by Tolbutamid.
Diabetes 10, 460-469 (1961)

Herrn Prof. Dr. P. Schölmerich, Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz, danke ich für die Erlaubnis, Krankenblattunterlagen aus der Diabetes- und Ernährungsberatung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik auszuwerten.

Herzlichen Dank Herrn Prof. Dr. Knick, früher Leiter der Diabetes- und Ernährungsberatung der II. Medizinischen Poliklinik, jetzt Deutsche Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, für die Überlassung des Themas; ihm sowie Frau Dr. Dr. Netter und Frau Dr. Konder schulde ich Dank für die wertvollen Anregungen und Hilfen bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 24. August 1941 wurde ich als drittes von vier Kindern des Landwirts Otto Wendt und seiner Ehefrau Johanna, geb. Lipinski, in Schönwald in Oberschlesien geboren. Da mein Vater aus russischer Gefangenschaft nach Westdeutschland geflohen war, verließ unsere Mutter mit uns Kindern, als sie 1947 für Polen optieren sollte, die Heimat. Wir kamen nach Lauterbach in Oberhessen. Hier wurde ich 1948 eingeschult und wechselte nach vier Jahren in das Alexander von Humboldt-Gymnasium über, dort bestand ich 1962 das Abitur. Von April 1962 bis März 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab und verließ die Bundeswehr als Leutnant der Reserve.

Im Sommersemester 1964 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Medizin. Nach zwei Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach vier weiteren Semestern die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Leopold Franzens-Universität in Innsbruck. Zum Sommersemester 1968 kehrte ich an die Universität Mainz zurück und bestand dort im Juli 1970 das Medizinische Staatsexamen. Unmittelbar nach dem Examen heiratete ich meine Studienkollegin Barbara Grupp.

Vom 1. August 1970 bis zum 28. Februar 1971 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Ludwigshafen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Gillmann. Vom 1. April 1971 bis zum 31. August 1971 war ich als Medizinalassistent im gleichen Haus in der Chirurgischen Klinik unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Gelbke tätig. Mit Wirkung vom 31. August 1971 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Vom 1. September 1971 bis zum 31. Januar 1973 arbeitete ich als Assistenzarzt auf der Geburtshilflichen und Gynäkologischen Abteilung der Klinik Hochstift in Worms unter der Leitung von Herrn Dr. Groß. Am 16. Mai 1972 wurde dort unser Sohn Christian geboren. Ich möchte mich zum Arzt für Allgemeinmedizin weiterbilden und werde ab 1. April 1973 auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Immenstadt unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Blessing tätig sein.

